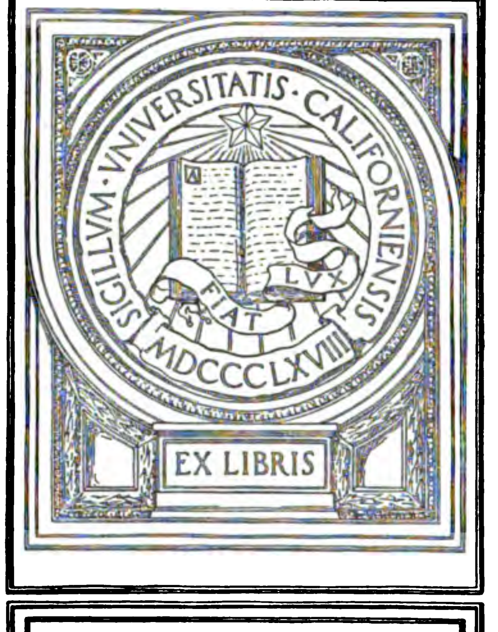
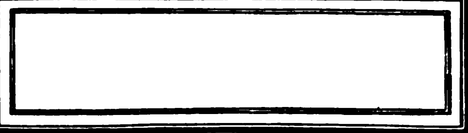
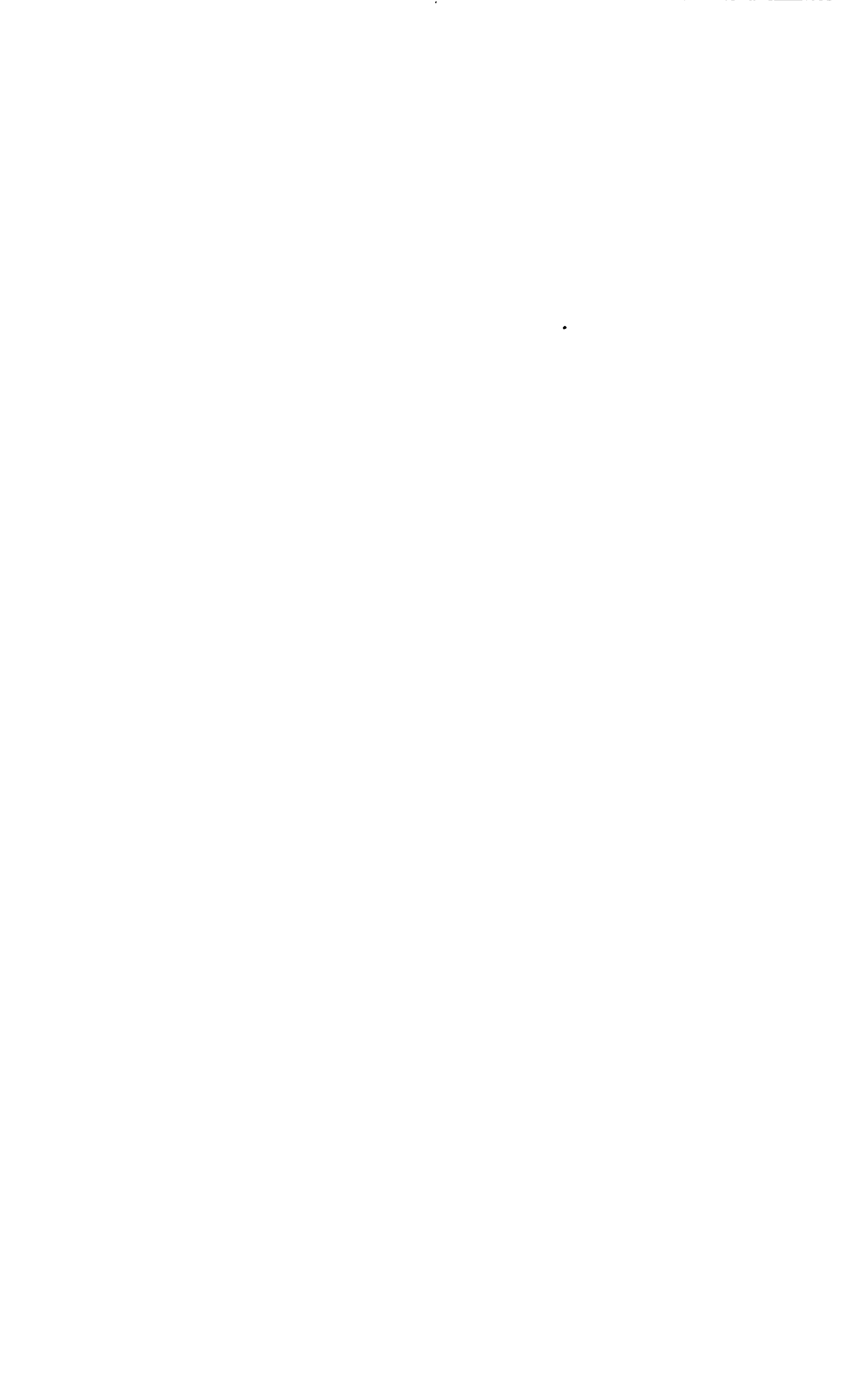
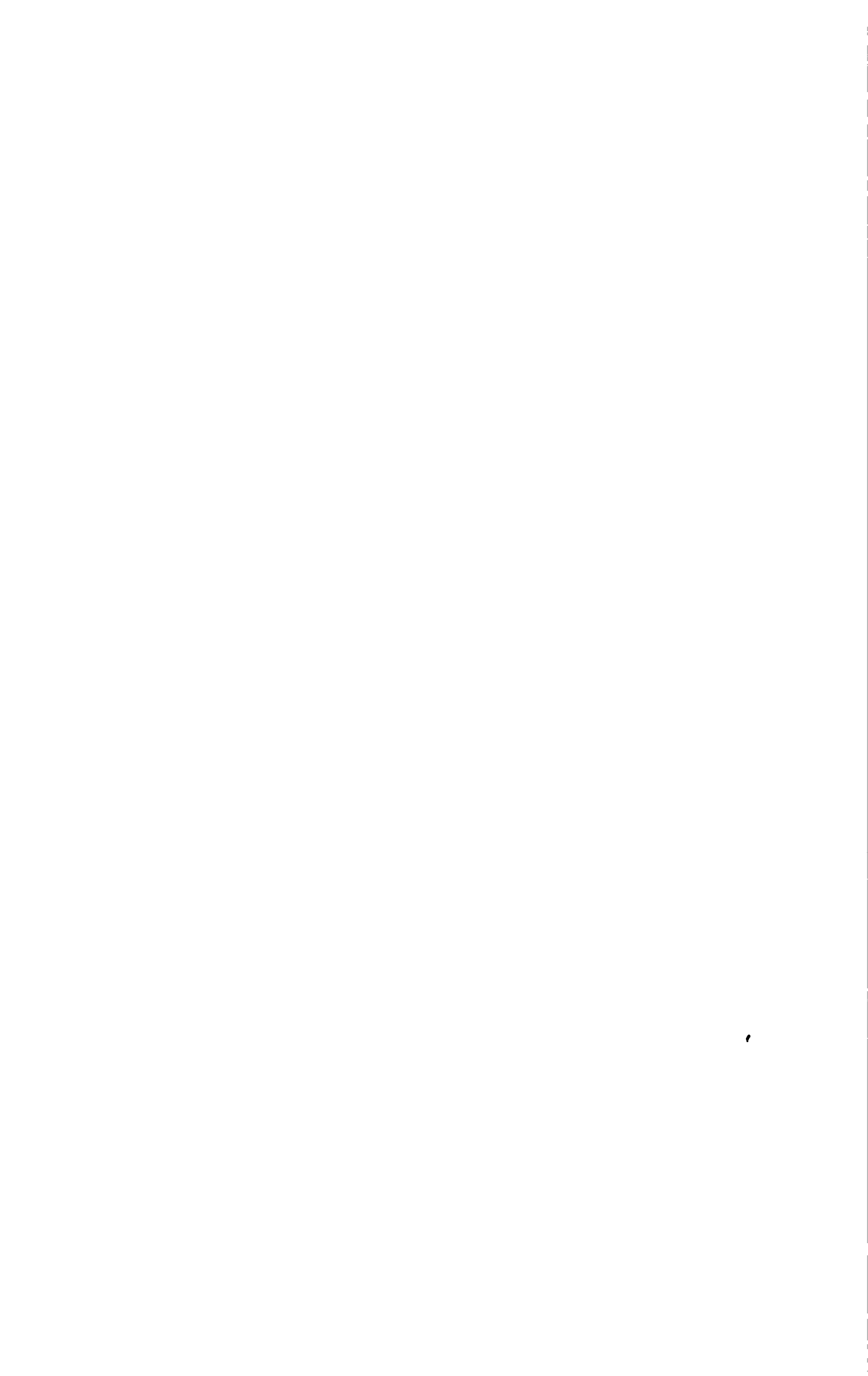


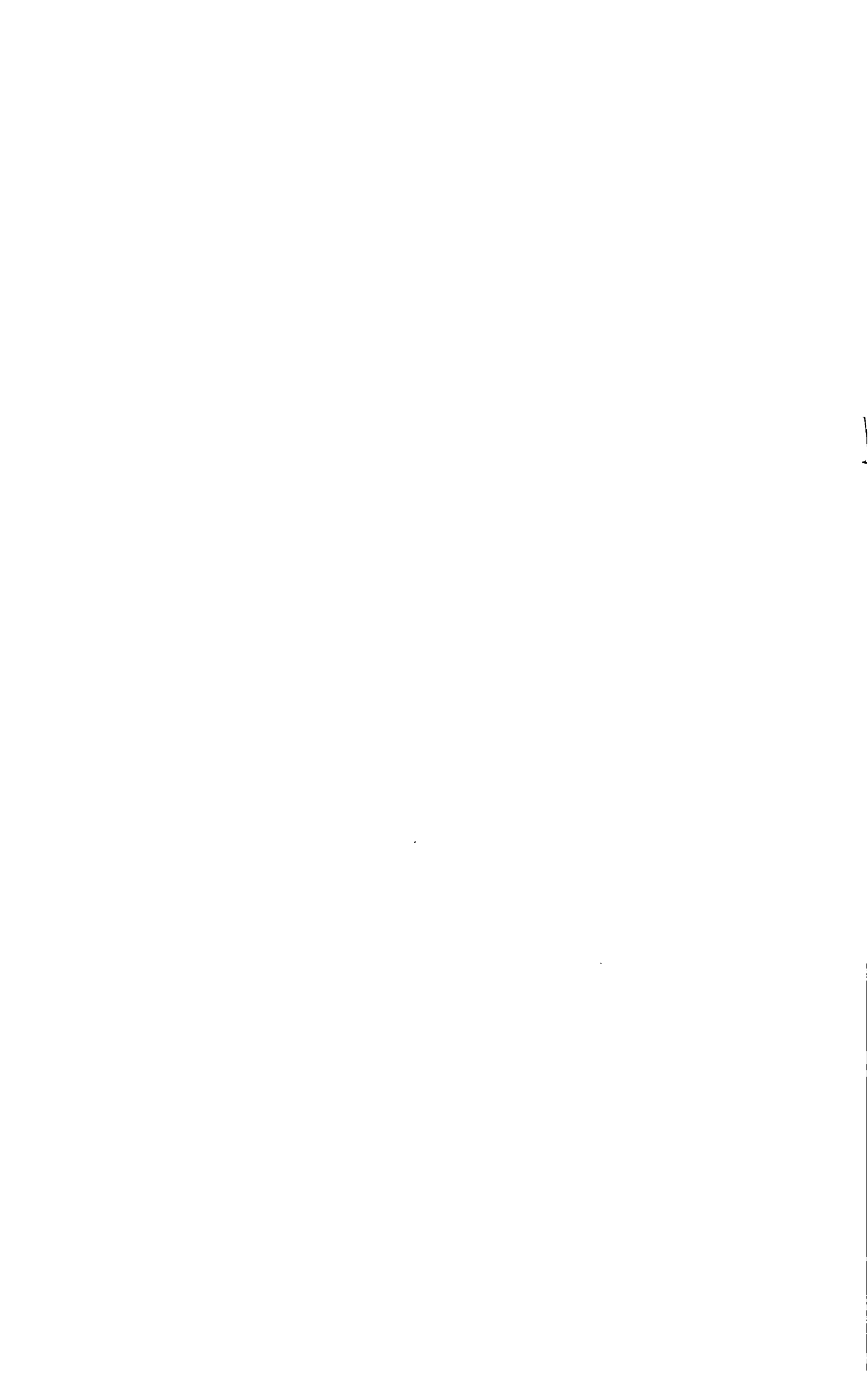

SIGILLVM · VNIVERSITATIS · CALIFORNIENSIS
FIAT LVX
MDCCCLXVIII
EX LIBRIS











ZEITSCHRIFT

FÜR

HYGIENE

UND

INFECTIONSKRANKHEITEN.

HERAUSGEGEBEN

VON

DR. R. KOCH, UND DR. C. FLÜGGE,

GEH. MEDICINALRATH UND DIRECTOR DES INSTITUTES FÜR INFECTIONSKRANKHEITEN ZU BERLIN,

O. Ö. PROFESSOR UND DIRECTOR DES HYGIENISCHEN INSTITUTES DER UNIVERSITÄT BRESLAU.

ZWEIUNDVIERZIGSTER BAND.

MIT ZAHLREICHEN ABBILDUNGEN IM TEXT UND ACHT TAFELN.



LEIPZIG,

VERLAG VON VEIT & COMP.

1903.

Druck von Metzger & Wittig in Leipzig.

Inhalt.

[Aus dem Gouvernementskrankenhaus Tanga, Deutsch-Ostafrika.]

Schwarzwasserfieber.

Von

Dr. Otto Panse,
Stabsarzt in der Kaiserl. Schutztruppe in Deutsch-Ostafrika.

Ohne etwas zu präjudiciren, können wir auf Grund des bisher Erwiesenen „Schwarzwasserfieber“ nur definiren als einen zur Ausscheidung von gelöstem Blutfarbstoff durch die Nieren führenden Zerfall rother Blutkörperchen, der fast ausschliesslich in bestimmten tropischen und subtropischen Malariaiändern heimisch und da nur bei Nichteingeborenen beobachtet ist, meist einige Stunden nach Chiningebrauch in die Erscheinung tritt und meist mit Schüttelfrost und rasch ansteigendem Fieber einsetzt.

Die Tropenforschung der letzten zehn Jahre hat sich nicht zum Wenigsten gerade mit diesem Gegenstand beschäftigt, und doch sind wir von einer einheitlichen Auffassung des Schwarzwasserfiebers anscheinend noch ziemlich weit entfernt. Vielleicht mit aus dem Grunde, weil nicht immer das Wesentliche im Auge behalten und nicht immer bedacht worden ist, dass wir bei einem Process, dem keine anatomischen Veränderungen eigenthümlich sind und dessen Klarstellung auf experimentellem Wege grossen Schwierigkeiten begegnet, mehr als anderswo darauf angewiesen sind, vor Allem erst ein namentlich qualitativ genügendes Material von klinischen Einzelbeobachtungen zu sammeln, ehe wir weitgehende Schlüsse mit dem Anspruch auf Gültigkeit ziehen dürfen. Angaben von Kranken und unvollständige ärztliche Beobachtungen können wohl unsere Aufmerksamkeit auf wichtige Punkte hinlenken, aber als Beweismaterial dürfen wir sie nicht höher bewerthen, als wir es sonst gewöhnt sind. Eine

Beweisführung, wie wir sie als Endresultat jeder exacten Forschung verlangen und also auch auf diesem Gebiet anzustreben haben, muss sich in erster Linie auf objective Feststellungen gründen.

Die meisten und wichtigsten Versuche, die zur Erklärung des Schwarzwasserfiebers unternommen worden sind, lassen sich auf zwei Grundanschauungen zurückführen. Die Vertreter der älteren suchten seine eigentliche Ursache in einer Infection, nämlich der Malaria; gleichgültig, ob sie, um nur einige deutsche Autoren zu nennen, es mit Steudel (1) schlechthin als eine besonders intensive Malariainfection betrachteten und deshalb mit um so grösseren Chiningaben bekämpften, oder ob sie mit F. Plehn (2) darin eine bestimmte Form der Malaria erblickten, die durch die verschiedensten äusseren Einflüsse zu Stande komme, aber auch durch Chinin veranlasst werden könne und daher ohne Chinin zu behandeln sei. Die zweite Anschauung, nach der das Schwarzwasserfieber im Grunde nicht auf der Infection, sondern auf einer Intoxication und zwar einer Chininintoxication beruhe, war schon früher hie und da aufgetaucht, aber Bedeutung gewann sie erst durch die Veröffentlichung von Robert Koch (3), mit der wir uns noch besonders zu beschäftigen haben werden, nicht nur weil sie die weitaus wichtigste ist, die überhaupt die ganze Frage in Fluss gebracht hat, sondern auch deshalb, weil sie offenbar vielfach ganz falsch verstanden worden ist und zu heftigen und unbegründeten Angriffen geführt hat. Koch schloss sich u. A. Ruge (4) an, der aber von Ersterem darin abweicht, dass er der Malaria den überwiegenden Antheil an der Schaffung der Disposition zuschreibt. Als typisch für den heutigen Stand der beiden entgegengesetzten Anschauungen kann wohl gelten auf der einen Seite F. Plehn's Bezeichnung des Schwarzwasserfiebers als einer Complication der Malaria, einer meist aber keineswegs immer durch Chinin ausgelösten Malariaerscheinung (5), auf der anderen Seite die von Kleine, nach dem es in der Hauptsache die Folge einer Chininintoxication bei Malariakranken ist (9).

Drei Erfahrungen sind es, mit denen wir vor Allem zu rechnen und von denen wir auszugehen haben: Es giebt Malarialänder ohne Schwarzwasserfieber; es giebt Schwarzwasserfieber im Gefolge von anderen Medicamenten als Chinin; es giebt kein Schwarzwasserfieberland ohne Malaria.

Die erste musste, da ein mehr oder weniger ausgedehnter Chiningebrauch wohl allen Malarialändern gemeinsam ist, sobald feststand, dass die in den ausgeprägtesten Schwarzwasserfieberländern heimische oder doch vorwiegende Art der Malaria keine entscheidende Rolle spielt, dazu führen, in den klimatischen Verhältnissen dieser Länder Factoren zu suchen, denen eine ursächliche oder sonstige Bedeutung zukommen konnte. Bislang ohne

Erfolg. Von umfassenden und sorgfältigen Untersuchungen über die Beeinflussung physiologischer Functionen des Europäers durch das tropische Klima als solches liegen meines Wissens nur die von F. Plehn (2) vor. Was von ihren Ergebnissen vielleicht noch am ehesten hier in Betracht kommen könnte, ist, dass beim Tropen-Europäer die Wärmeregulirung in gewissem Grade gestört und der Blutdruck herabgesetzt ist. Aber charakteristische Veränderungen in der Blutzusammensetzung konnte Plehn nicht finden, bestimmte Beeinflussungen des Stoffwechsels nicht sicher nachweisen. Immerhin erscheinen weitere Untersuchungen in der Richtung nicht überflüssig. Eine andere Möglichkeit, die auch Ziemann (6) andeutet, wäre die, dass Einflüsse des Klimas auf die biologischen Verhältnisse der Malariaparasiten in Betracht kämen. Durch die Untersuchungen von Ruge (7), der die Beeinflussung der Entwickelung des Proteosoma in Culex pipiens durch die Aussentemperatur experimentell nachgewiesen hat, scheint mir die Möglichkeit nahegerückt zu sein, dass Malariaparasiten in einem Klima, dessen hohe und während des ganzen Jahres annähernd constante Temperatur ihrer Entwickelung in der Mücke besonders günstig sein muss, besondere Eigenschaften erwerben oder ständige in höherem Grade ausbilden können. Wir sind gewiss nicht ohne Weiteres berechtigt, Parallelen zwischen thierischen Parasiten und Bakterien zu ziehen. Aber die Aenderungen der Virulenz, wie wir sie bei Bakterien kennen, durch den Thierversuch nachzuweisen und beispielsweise durch bestimmte Zusammensetzung des künstlichen Nährbodens auch hervorzurufen vermögen[1], sind doch im Grunde nichts als ein Ausdruck der Abhängigkeit eines jeden Organismus von dem, was für ihn die Aussenwelt ist, also eines der Gesetze, die wir durch das gesammte organische Leben hindurch verfolgen zu können gewohnt sind.

Indessen, noch sind die alten Räthsel nicht gelöst, und schon stehen wir vor neuen. Kürzlich hat Otto (8) über ein zweifellos ausserhalb der bisher dafür angenommenen geographischen Grenzen erworbenes Schwarzwasserfieber berichtet. Das ist nur ein Fall gegen hunderte, aber er ist genau beobachtet und hat deshalb vollen Anspruch auf Beachtung. Verstehen können werden wir derartige Ausnahmen erst, wenn wir wissen, um was es sich in der Regel handelt. Dann erst wird es möglich sein, das Verbindende, das Gemeinsame herauszufinden, das da sein muss.

---

[1] In allen solchen Fragen macht sich im Gegensatz zum Studium bakterieller Infection immer wieder schwer fühlbar die wohl dauernde Unmöglichkeit, die für den Menschen pathogenen Malariaparasiten auf andere Zwischenwirthe zu übertragen oder ausserhalb eines thierischen Organismus zu züchten. Dafür entschädigt freilich, wie Ollwig mir gelegentlich treffend einwandte, dass gerade dieses Verhalten der Parasiten es ist, was uns die Bekämpfung der Malaria erleichtert.

Nun zum zweiten Satz. Irgend eine Veranlassung scheint erforderlich zu sein, um Schwarzwasserfieber auftreten zu lassen. Wenigstens muss das Jeder, der mit Thatsachen rechnen will, annehmen, solange nicht durch eine vollständige und einwandsfreie Beobachtung das Gegentheil nachgewiesen ist, solange vielmehr fast jede neue Mittheilung die zweifellose Betheiligung eines „auslösenden Momentes", einer „Gelegenheitsursache" oder wie man sonst sagen will, erkennen lässt. Aber Kleine (9), aus dessen Angaben ich zu meiner Ueberraschung sehe (die von ihm citirten meist fremdländischen Arbeiten sind mir hier grösstentheils nicht zugänglich), dass das fast regelmässige Vorhandensein eines solchen Zusammenhanges, speciell was das Chinin anlangt, von Manchen überhaupt noch geleugnet wird, kann ich mich nicht anschliessen, wenn er nur darauf Werth legt, das Chinin als die hauptsächlichste Gelegenheitsursache des Schwarzwasserfiebers sicherzustellen. Dagegen stimme ich ihm durchaus bei, wenn er sagt: „Kämen in den Tropen bei Malaria andere Medicamente als Chinin . . . in ähnlichem Umfang zur Anwendung, so würde man sicherlich auch nach diesen Medicamenten öfter blutig gefärbten Harn beobachten." Den beiden von ihm angeführten Fällen, die das für Salipyrin und Phenacetin demonstriren, schliesst sich ein dritter unter den meinigen an, in dem offenbar nur Methylenblau verantwortlich gemacht werden kann. Wir müssen natürlich schon aus praktischen Gründen wissen, welchen Medicamenten ein solcher Einfluss zukommen kann, und deshalb auch auf etwaige neu hinzukommende achten. Und wir werden, ausgehend von dem praktisch wichtigsten, dem Chinin, zu untersuchen haben, ob alle diese Mittel etwa gleiche oder ähnliche Eigenschaften besitzen, die den ihnen anscheinend zukommenden gleichartigen Effect zu erklären vermöchten. Aber wesentlich ist nach meiner Auffassung zunächst nur das, dass eben ein besonderer medicamentöser oder toxischer Einfluss zur Hervorrufung des Schwarzwasserfiebers überhaupt erforderlich zu sein scheint, nicht dass aus offenbar, auch nach Kleine's Ansicht, rein äusserlichen Gründen bisher fast immer das Chinin, erst vereinzelt ein anderes Medicament als das schuldige eruirt worden ist.

Eine vollkommen eindeutige Sprache redet im Gegensatz zu den beiden ersten nur der dritte Erfahrungssatz: Es giebt kein Schwarzwasserfieberland ohne Malaria. Er drängt uns geradezu auf den Weg, den wir vor allem erst einmal bis zu Ende gehen müssen. Und es trifft sich gut, dass wir gerade diesen Factor, die Malaria, besser kennen und seine Anwesenheit auch im Einzelnen sicherer nachzuweisen vermögen, als es bei manchen anderen der Fall ist. Besteht ein ursächlicher Zusammenhang zwischen Malaria — nicht vorangegangener, „disponirender", sondern

einer momentan vorliegenden Infection — und Schwarzwasserfieber oder nicht? Müssen wir nicht in jedem einzelnen Fall eine zu der Zeit, wo Schwarzwasserfieber auftritt, bestehende Malariainfection als eine wenigstens nothwendige Voraussetzung für sein Zustandekommen betrachten wie nach den bisherigen Feststellungen den Einfluss von Chinin oder anderen Medicamenten? Diese Frage hat sich mir immer mehr aufgedrängt, seit ich das erste Schwarzwasserfieber unter meinen Augen entstehen sah, und es scheint mir durchaus an der Zeit, dass wir uns einmal näher mit ihr beschäftigen. Dass die Thatsachen, die ich zu ihrer Beantwortung beizubringen in der Lage bin, gleichzeitig als weitere Beiträge zu der eben berührten Frage der „Gelegenheitsursache“ dienen können, ist wohl kein Nachtheil angesichts der Zweifel, die immer noch nicht überall verschwunden zu sein scheinen.

Im Krankenhaus Tanga kamen in dem auffallend trockenen Jahre 1898, in welchem die Malaria sich in recht bescheidenen Grenzen hielt, im Laufe von zehn Monaten nur 9 Fälle von Schwarzwasserfieber zur Aufnahme; unter meinen Augen kam es nie zu Stande. Da mir Aufzeichnungen aus der Zeit fehlen, müssen diese Fälle hier unberücksichtigt bleiben. Nach meiner im October 1900 erfolgten Rückkehr hierher verschaffte mir die inzwischen begonnene Weiterführung des Bahnbaues im Verein mit ausgiebigen Niederschlägen ein etwas grösseres Krankenmaterial. Die nachstehenden Krankengeschichten, wenn diese Bezeichnung gestattet ist, umfassen sämmtliche Fälle von Schwarzwasserfieber, die seitdem bis jetzt (Ende Januar 1902), also im Laufe von 15 Monaten hier im Krankenhause beobachtet wurden. Es sind einschliesslich zweier, die erst nach Ablauf der einmal von einem auswärtigen Arzt, einmal von einem erfahrenen Sanitätsunterofficier festgestellten Hämoglobinurie zur Aufnahme kamen, 35 bei 33 Kranken. Wo ich Gelegenheit hatte, denselben Kranken vor oder nach dem Schwarzwasserfieber an Malaria zu behandeln, glaubte ich auch diese Erkrankungen mit anführen zu sollen. Anamnestische Angaben waren nicht immer zu erhalten; namentlich zeichnen sich manche der hier ansässigen Griechen dadurch aus, dass sie weder eine der uns geläufigeren europäischen Sprachen kennen, noch von der hiesigen Landessprache mehr als ein paar Brocken sich aneignen. Dass Befund und Verlauf oft sehr skizzenhaft wiedergegeben sind, wird nachsichtig beurtheilen, wer die Verhältnisse kennt, unter denen der einzige Arzt in einer tropischen Küstenniederlassung zu arbeiten pflegt.

Gruppe I.

1. K., Pflanzersfrau, 24 Jahre. Seit $2^1/_2$ Jahren in Ostafrika. Wiederholt Malariaerkrankungen, stets rasche Erholung. Unregelmässiger, nicht reichlicher Chiningebrauch. Am 18. X. 1900 hier aufgenommen wegen Hämoglobinurie, die am nächsten Tag vorüber war. Seitdem anhaltend Fieber ohne deutlichen Typus. Keine Blutuntersuchungen. Ende October übernahm ich die Kranke.

30. X. Hochgradige Anämie, völlige Appetitlosigkeit, Erbrechen, grosse Hinfälligkeit. Im Urin wenig Albumen, kein Hämoglobin. Im Blut[1] grosse Tropicaringe. 9 a. m. 0·25 Chinin subcutan gut vertragen.

31. X. Kleine Tropicaringe.

1. XI. Grosse Tropicaringe. 9 a. m. 0·25 Chinin subcutan. Abends 38·7°, kein Hämoglobin im Urin.

3. XI. Früh grosse und mittlere Tropicaringe, Mittags nur grosse bei 37·5°, 0·4 Chinin subcutan. Abends 39·7°, keine Hämoglobinurie.

Allgemeinzustand nicht gebessert. Apathie wechselt ab mit grosser Reizbarkeit. Wiederholt klonische Krämpfe in den Extremitäten. Heute Abend ein ausgesprochen hysterischer Krampfanfall.

4. XI. 8 a. m. kleine Tropicaringe. Abends auf Indiendampfer eingeschifft. Soll weiter Chinin subcutan erhalten.

Nach Mittheilung des Schiffsarztes Exitus am 9. XI., nachdem mehrere Tage hohes Fieber und Krampfanfälle vorangegangen. Noch mehrere Chinininjectionen, ohne dass Hämoglobinurie wieder aufgetreten.

2. St., Kaufmann, 40 Jahre. Seit 11 Jahren ununterbrochen in Ostafrika. In den ersten Jahren häufig, später seltener Fieberanfälle, die meist nicht sehr heftig waren und durch Schwitzkuren u. s. w. beseitigt wurden. Chinin nur sehr selten gebraucht. Jetzt seit 5 Tagen stärkeres Fieber, mehrmals Chinin (im Ganzen etwa 2·5) genommen, auch Antipyrin. 26. XI. 1900 gegen Abend Frost, Schwarzwasser. Erster Urin, hier untersucht, fast schwarz.

27. XI. Früh Aufnahme. Starker Icterus. Temperatur 39·9°. Milz bei Inspiration palpabel. Urin dunkelroth, enthält reichlich Hämoglobin und Albumen, keinen Gallenfarbstoff. Puls 112, dicrot; Resp. 36. Hämoglobingehalt des Blutes 25 Procent (Fleischl). Bei wiederholten Untersuchungen keine Malariaparasiten.

28. XI. Früh Urin frei von Hämoglobin. Vormittags neuerdings Hämoglobinurie, die nach eingen Stunden vorüber ist.

30. XI. Kein neuer Anfall aufgetreten. Entlassung.

3. Z., (Italiener), Unternehmer beim Bahnbau, 30 Jahre. Ziemlich häufig kurzdauernde Fieberanfälle durchgemacht, vor einem Jahre Schwarz-

[1] Es handelt sich hier wie bei allen folgenden Angaben immer um das periphere Blut. Den approximativen Hämoglobinbestimmungen möchte ich keinen sehr grossen Werth beilegen. Da ich, was an Aenderungen in der Färbung des Fleischl'schen Glaskeiles oder an mir liegen kann, bei Gesunden öfter Werthe fand, die 100 Proc. nicht unerheblich überschritten, werden die im Folgenden notirten Angaben wohl meist zu hoch gegriffen sein.

wasserfieber von 2tägiger Dauer. Bekam am 14. XII. Fieber, nahm an diesem Tag 2·0, am folgenden 1·0 Chinin. Einige Stunden nach der letzten Dosis Schwarzwasser.

15. XII. Abends Aufnahme, Temperatur 40°. Leberrand palpabel und empfindlich. Milz 2 Fingerbreiten unter dem Rippenbogen. Urin schwarzroth, enthält reichlich Hämoglobin und Albumen; Esbach 4·0. Kein Gallenfarbstoff. Im Blut mässig zahlreiche grosse Tertianaparasiten.

16. XII. Nach geringer Aufhellung des Urins Morgens Schüttelfrost, vermehrte Hämoglobinurie.

Blutbefund: 8 a. m. spärlich grosse Tertianaparasiten.
9 a. m. negativ.

17. XII. Urin frei von Hämoglobin.

18. XII. Urin frei von Hämoglobin und Albumen. Fleischl: 48 Procent.

20. XII. Seit 16. XII. keine Parasiten wieder gefunden. Milz kaum noch palpabel. Entlassung.

5. I. Seit Entlassung kein Chinin genommen, seit 4 Tagen wieder Fieber. Aufnahme. Milz nicht deutlich palpabel, Lebergegend sehr empfindlich. Fleischl: 63 Procent. Temperatur 40·3°. Blutbefund: Tertiana duplex.

6. I. Vormittags im Beginn des Anfalls Injection von 0·5 Chinin. Temperatur bis 40·5°, keine Hämoglobinurie.

7. I. Der heute fällige Anfall bleibt aus. Im Blut keine Parasiten. Abends Injection von 0·5 Chinin.

10. I. 0·5 Chinin p. o. Gut vertragen. Entlassung.

4. A. (Italiener), Unternehmer beim Bahnbau, 34 Jahre. Will schon 1 Mal (oder 2 Mal?) Schwarzwasserfieber durchgemacht haben. 22. I. 1901 früh Chinin genommen, Mittags Schwarzwasser.

23. I. Mittags Aufnahme. Blässe, starker Icterus. Temperatur 39·5°. Puls 152. Milz bis zur Mitte zwischen Rippenbogen und Nabel. Urin roth, hämoglobinhaltig; Chloroformsediment gelb. Im Blut keine Parasiten.

Hämoglobinurie dauert nur bis zum 24. I. Fleischl: 55 Procent. Während der nächsten Tage grosse Unruhe, Hinfälligkeit. Am 25. I. Oligurie, Besserung nach Kochsalzinfusion. Temperatur nur noch am 26. I. über 38°.

31. I. Seit 2 Tagen rasch fortschreitende Besserung. Fleischl: 60 Procent. Entlassung.

5. W., Plantagenleiter, 54 Jahre. Seit 24 Jahren fast ununterbrochen in Tropen, seit 4 Jahren in Ostafrika. Hier durchschnittlich 2 Mal im Monat leichte Fieberanfälle, nach denen er 0·5 Chinin zu nehmen pflegte. Ein Schwarzwasserfieber vor 2 Jahren. Am 27. I. 1901 fühlte sich W. unwohl und nahm 0·5 Chinin. Am 28. I. bestand mässiges Fieber. 29. I. 3 p. m. wurde dunkelrother Urin entleert, 5 p. m. noch dunklerer.

30. I. Anhaltendes Erbrechen, Temperatur bis 39°. Nachmittags mit dem Transport zur Bahnstation begonnen. Während des Transportes kein Urin mehr entleert.

31. I. Abends Ankunft hier und Aufnahme. Starke Corpulenz. Hochgradige Blässe, Icterus, Dyspnoë, leichter Sopor. Abdomen aufgetrieben, Vergrösserung von Leber und Milz nicht nachweisbar. Herzdämpfung wegen

Fettpolsters nicht genau zu bestimmen, Töne bei der beschleunigten und geräuschvollen Athmung nicht hörbar; Puls 132, klein, leicht unterdrückbar. Blase leer. Im Blut keine Parasiten. Fleischl: 35 Procent. Temp. 38°.

1. II. Anurie nicht zu beseitigen. 6 p. m. Exitus.

6. Th. (Grieche), Unternehmer beim Bahnbau, 26 Jahre. Seit 3 Tagen Fieber. Nach Einnahme von Chinin Schwarzwasser. Chinin wurde weiter genommen, alles in Allem etwa 3·0. Genaueres, auch bezüglich der Zeit, nicht zu ermitteln.

11. II. 1901. Abends Aufnahme. Starker Icterus. Temp. 40°. Milz in Nabelhöhe, 3 Finger breit links der Mittellinie. Urin hellröthlich, enthält wenig Hämoglobin und Albumen; Chloroformsediment gelb. Fleischl: 42 Procent. Keine Parasiten.

12. II. Hämoglobinurie vorüber. 16. II. Entlassung.

7. H., Pflanzer, 34 Jahre. 1892 bis 1896 in Ostafrika, jetzt wieder seit 3 Monaten hier und an einem als Malariaherd besonders verrufenen Küstenplatz thätig. Früher nicht häufig an Fieber gelitten, jedoch 1893 Schwarzwasserfieber. Nach mehrtägigem Krankheitsgefühl am 27. II. 1901 Abends 0·5 Chinin genommen. 28. II. Früh Wohbefinden, 2 p. m. Frost, Fieber, Schwarzwasser. Etwa 12stündiger Transport hierher.

1. III. Nachm. Aufnahme. Icterus. Temp. 40·9°. Milz 2 Fingerbreiten unter dem Rippenbogen, ebenso Leber. Urin bordeauxfarben, enthält reichlich Hämoglobin und Albumen, keinen Gallenfarbstoff. Im Blut keine Parasiten.

2. III. Urin heller. Temp. um 38°. Fleischl: 38 Procent. Keine Parasiten.

4. III. Urin frei von Hämoglobin und Albumen.

5. III. bis 9. III. unregelmässige Temperaturbewegungen um 38°, dann bis 16. III. normale Temperaturen, bei dauerndem Fehlen von Parasiten. 17. III. Abends 38·4°.

18. III. 8 a. m. 36·8°. Im Blut wenige grosse Tropicaringe. 10 a. m. 0·5 Chinin intramusculär. 4 p. m. keine Parasiten, Abends 40·1°. Keine Hämoglobinurie.

Vom 19. III. ab Temperatur normal, Blutbefund negativ. Am 19. III. 0·5 Chinin intramusculär, 20. und 22. III. je 0·5 p. o. Gut vertragen.

23. III. Milz- und Leberschwellung zurückgegangen. Entlassung.

8. Kg. (Grieche), Unternehmer beim Bahnbau, 48 Jahre. Am 23. III. 1901 wegen Fiebers 1·0 Chinin genommen, bald darauf Schwarzwasser.

26. III. Aufnahme. Icterus. 37·0°. Milz und Leber vergrössert. Urin dunkelroth, enthält Hämoglobin und Albumen, Esbach 2·0; kein Gallenfarbstoff. Fleischl: 40 Procent. Im Blut keine Parasiten.

29. III. Urin seit gestern frei von Hämoglobin und Albumen. Parasiten dauernd vermisst. Unter staffelförmigem Wiederansteigen der Temperatur (seit 27. III.) Entwickelung hypostatischer Pneumonie, die 5 p. m. zum Exitus führt.

9. W., Unternehmer beim Bahnbau, 33 Jahre. Seit 3 Jahren in Ostafrika. In dieser Zeit etwa 20 Fieberanfälle, die nie länger als einen Tag dauerten. Im September 1900 2 Tage lang Fieber, darauf Morgens 1·0 Chinin,

tagsüber gearbeitet, Abends Schwarzwasser, das bei mässigem Fieber 8 Tage lang bestanden haben soll. Chinin wurde nicht wieder genommen. Nach zwei fieberfreien Wochen wieder einige Anfälle im Tertianatypus, die ohne Chinin cessirten. Seit dem 3. XI. 1900 täglich Schüttelfrost und mehrstündiges Fieber. Deshalb vom 6. bis 15. XI. Behandlung im Krankenhaus. Tertiana duplex, beträchtliche Anämie, grosser Milztumor. Chinin anfänglich subcutan, dann p. o. zu 0·5 bis 1·0 gegeben, gut vertragen.

26. I. 1901. Hat — entgegen der Weisung — nur einige Wochen nach der Entlassung Chinin genommen, sich dabei wohl gefühlt. Jetzt wieder Fieber aufgetreten. Wieder Behandlung im Krankenhaus bis zum 31. I., es handelt sich wieder oder noch um Tertiana duplex; wiederum Chinin 0·5 bis 1·0, Anfangs intramusculär, später p. o., das gut vertragen wird. Nimmt nun jeden 4. und 5. Tag 0·5 Chinin; Wohlbefinden. Letztes Chinin 12. IV. früh. Am 13. IV. Vormittags mässiges Fieber, Abends Schüttelfrost, Schwarzwasser.

14. IV. Abends Aufnahme. Icterus. Temperatur 40°. Leber vergrössert. Milz überschreitet Nabelhöhe und Mittellinie. Fleischl: 45 Procent. Urin (im Reagensglas) rubinroth, enthält Hämoglobin und Albumen. Im Blut keine Parasiten.

15. IV. Nach geringer Aufhellung des Urins Nachmittags leichter Frost und vermehrte Hämoglobinurie.

22. IV. Leber nicht mehr palpabel; Milz bis Nabelhöhe, fast bis Mittellinie. Fleischl: 75 Procent. Abreise dringend empfohlen. Entlassung.

6. V. Nochmals wegen Tertiana duplex aufgenommen, Chinin in Injectionen und p. o. gut vertragen. Bald darauf Abreise nach Europa.

10. G. (Grieche), Aufseher beim Bahnbau, 28 Jahre. Am 4. V. 1901 Nachmittags wegen Fiebers Chinin genommen, um Mitternacht Schwarzwasser. Letzte Urinentleerung 6. V. früh.

6. V. Abends Aufnahme. Icterus. Temperatur 37·1°. Leberrand palpabel. Milz bis Nabelhöhe. Im Blut keine Parasiten.

7. V. Anurie dauert an. Kochsalzinfusion.

8. V. Morgens ca. 50 ^{ccm} hämoglobinfreien aber albumenhaltigen Urins entleert. Fleischl: 48 Procent.

11. V. Urin frei von Hämoglobin und Albumen. 15. V. Enlassung.

11. H. (Grieche), Arbeiter beim Bahnbau, 29 Jahre. Seit mehreren Tagen Schwarzwasser, das einige Stunden nach Chinineinnahme auftrat.

9. V. Abends Aufnahme. Urin dunkelroth, enthält reichlich Hämoglobin und Albumen; Esbach 2·0. Temp. 39·4°. Keine Parasiten.

12. V. Urin frei von Hämoglobin und Albumen.

16. V. Entlassung. Milz handbreit unter dem Rippenbogen, Leber nicht deutlich zu palpiren.

12. B. (Bulgare), Schlosser, 29 Jahre. Erkrankte am 10. I. 1901, einige Wochen (?) nach seiner Ankunft in Ostafrika, ohne früher an Malaria gelitten zu haben, mit Fieber, nahm am 15. I. 1·0 Chinin.

16. I. Abends Aufnahme. Gesunde Organe. Temperatur 39·9°. Im Blut mittelgrosse Tropicaringe.

17. I. Leichter Icterus. Urin röthlich, frei von Hämoglobin und Albumen, gallenfarbstoffhaltig.

Blutbefund: 7 a. m. wenige grosse Tropicaringe.
3 p. m. desgl.

20. I. Entlassung. Temperatur seit 17. I. normal. Icterus und Gallenfarbstoff seit 19. I. verschwunden. 19. und 20. I. je 1·0 Chinin p. o.. Seit 18. I. keine Parasiten.

10. V. Wiederaufnahme. Will seither häufig Fieber gehabt, Chinin nur 2 bis 3 Mal monatlich je 1·0 genommen haben, zuletzt vor 8 Tagen und heute.

3 p. m. Leber anscheinend vergrössert. Milz handbreit unter dem Rippenbogen. Temperatur 39·5°. Im Blute wenige mittlere und grosse Tropicaringe.

11. V. Früh 36·4°, im Blut vorwiegend grosse Tropicaringe. Urin röthlich, enthält Hämoglobin und Albumen, Esbach 0·5. 3 p. m. sehr spärlich grosse Tropicaringe. Temperatur bis 37·8°.

12. V. Temperatur normal. Urin enthält Bilirubin, kein Hämoglobin, kein Albumen.

Blutbefunde: 12. V. 7 a. m. negativ.
3 p. m. ein grosser Tropicaring.
13. V. Sehr wenige grosse Tropicaringe.
14. V. Desgl. grosse und mittlere.

14. V. Auf Verlangen entlassen, so dass Chinin nicht wieder zur Anwendung kommen konnte. Weitere Schicksale unbekannt.

13. J. Schmied, 32 Jahre. Seit etwa 7 Jahren in Ostafrika, schon 7 Mal Schwarzwasserfieber überstanden. Pflegt, wenn er Fieber hat oder sich „schlecht fühlt", Chinin zu nehmen. 21. V. 1901 über Mittag mehrstündiges Fieber. 22. V. früh 1·0 Chinin, 8 a. m. Schüttelfrost, 9 a. m. Aufnahme. Eine Stunde später wird schwarzrother Urin entleert, der reichlich Hämoglobin und Albumen, kein Bilirubin enthält. Esbach 3·5. Temperatur 39·7°. Erster Mitralton unrein. Leberrand palpabel, wenig empfindlich (Potator). Milz 2 Fingerbreiten unter dem Rippenbogen empfindlich. Blutbefund: Polychromatophilie und basophile Körnung, keine Parasiten. 3 p. m. nur noch geringe Albuminurie.

25. V. Wenige gekörnte Erythr. 27. V. Entlassung nach ungestörter Reconvalescenz.

30. VII. Zwei Monate lang ohne Chinin gesund geblieben. Gestern wieder Fieber. Aufnahme. Leber und Milz wie früher. Temperatur bis 37·5°. Urin ohne Bes. Blutbefund: Quartana duplex. Erster Anfall in der Nacht vom 31. VII. zum 1. VIII. (39·4°), zweiter am 1. VIII. Nachmittags (40·5°). Am 1. und 2. VIII. früh je 0·4 Methylenblau, dann täglich 5 × 0·2. Es bleibt bereits der nächste, am 3. VIII. fällige Anfall aus, ebenso jeder weitere. Die Parasiten sind aber noch lange nachweisbar, zuletzt am 8. VIII.

16. VIII. Entlassung. Methylenblau bis heute weiter gegeben (5 × 0·2). Soll vorläufig nichts nehmen, sondern bei Eintritt von Fieber sich melden.

6. IX. Aufnahme, da seit gestern wieder Fieber. Milz noch palpabel, Urin ohne Bes. Nachmittags Temperatur 38·8°. Keine Parasiten.

7. IX. Blutbefund: 7 a. m. sehr wenige grosse Tropicaringe, Polychromatophilie. 4 p. m. negativ.

8. IX. 4 p. m. sehr wenige mittlere Tropicaringe, Polychromatophilie.

9. IX. 7 a. m. sehr wenige grosse Tropicaringe, Polychromatophilie. Temperatur 36·4°. 0·5 Chinin intramusculär. 4 p. m. keine Parasiten. Abends Temperatur 39·0°. Keine Hämoglobinurie.

10. IX. Keine Parasiten. Temperatur normal.

11. IX. und 12. IX. je 0·5 Chinin p. o. Vom 12. bis 15. IX. wieder Fieber im Tropicatypus bei Fehlen von Parasiten, unter Auftreten von Erythem, Urticaria und beträchtlichen Gelenkschmerzen. Vom 16. ab Temperatur normal. Vom 20. bis 24. IX. täglich 0·5 Chinin p. o., gut vertragen. Entlassung.

14. R. (Italiener), Unternehmer beim Bahnbau, 34 Jahre. Hat viel an Malaria gelitten; im letzten Halbjahr 2 Mal Schwarzwasserfieber, das beide Male kurze Zeit nach Chinineinnahme auftrat. Wiederholt im Krankenhaus behandelt. Eintritt in meine Beobachtung November 1900. Abmagerung, Anämie, Milztumor. Vom 3. XI. bis 11. XI. Krankenhausbehandlung: Tropica, beseitigt durch Chinin, das in den üblichen Dosen bei subcutaner, wie innerlicher Anwendung gut vertragen wird. Desgleichen 30. XII. 1900 bis 3. I. 1901. Am 21. V. neuerdings Fieber aufgetreten. 22. V. 8 a. m. 0·5 Chinin genommen, 11 a. m. Schwarzwasser. 2 Stunden später Aufnahme. Temperatur 40·3°. Urin dunkelroth, enthält Hämoglobin und Albumen; Esbach 2·6. Blutbefund: Geringe Polychromatophilie, keine Parasiten. Die Hämoglobinurie dauert bei hoher Temperatur bis zum 24. V., die Albuminurie bis 25. V. Fleischl: 50 Procent. Vom 26. V. bis 7. VI. wieder Fieber (einmal bis 40·8°), Anfangs Milz- und Leberschwellung. Unruhe, Verwirrtheit. Urin dauernd frei von Hämoglobin. Keine Lungenerkrankung u. s. w. Blutbefund während dieser Zeit: viele polychrom. Erythrocyten, am 29. V. auch gekörnte, am 4. VI. kernhaltige; keine Parasiten.

12. VI. Entlassung. Es besteht noch Schwindelgefühl und grosse Schwäche.

15. B., Pflanzer, 25 Jahre alt. Seit $1^1/_2$ Jahren in Ostafrika. Im letzten Jahre häufiger Fieber. 29. XI. 1900 wegen Tropica aufgenommen. Chinin gut vertragen. Bei Entlassung (7. XII.) noch Halbmonde, Fleischl: 85 Procent.

6. VI. 1901. Hat nach der Entlassung zwei Monate jeden 6. Tag, zuletzt jeden 11. und 12. Tag Chinin genommen, dann längere Zeit ausgesetzt, bis wieder Fieber auftrat. Gestern mässig anstrengende Tour, Abends unwohl gefühlt, 8 p. m. 1·0 Chinin, 2 bis 3 Stunden später Schwarzwasser. Seit heute Vormittag Urin wieder hell.

6 p. m. Aufnahme. Icterus. Milz und Leber palpabel und empfindlich. Urin fast wasserhell, frei von Hämoglobin, Albumen, Bilirub. Temp. 38·4°. Keine Parasiten.

7. VI. Nachturin roth, enthält Hämoglobin und Albumen. Nachmittags Urin hell, Hämoglobin und Albumen. Temperatur normal.

9. VI. Mässig zahlreiche grosse polychrom. Erythrocyten.

12. VI. 0·5 Chinin p. o. Gut vertragen. Entlassung.

16. B. (Italiener), Unternehmer beim Bahnbau, 33 Jahre. Seit etwa 10 Monaten in Ostafrika. Wiederholt leichte Fieberanfälle. 28. VII. 1901 früh krank gefühlt, 1·0 Chinin genommen; wenige Stunden später Schwarzwasser.

30. VII. Abends Aufnahme. Anämie, Icterus. Temperatur 40°. Urin schwarzroth, enthält reichlich Hämoglobin und Albumen. Blutbefund: Tertiana duplex (beide Generationen durch zahlreiche Parasiten vertreten).

31. VII. Urin noch schwarzroth. Im Blut nur noch junge Tertianaparasiten. 3 Mal 0·2 Methylenblau.

1. VIII. Nur ein Tertianaparasit in beginnender Theilung gefunden. Hämoglobinurie dauert fort. Nachmittags wenige, meist erwachsene Tertianaparasiten. Temperatur über 40°.

2. VIII. Nur noch Albuminurie. Blutbefund: vereinzelte zerrissene Tertianaparasiten, gekörnte Erythrocyten. 0·4 Methylenblau. Temperatur über 40°.

3. VIII. Urin frei von Hämoglobin und Albumen. Fleischl: 30 Procent. 7 a. m. Parasiten vermisst, 4 p. m. ein grosser Tertianaparasit gefunden, viele grosse polychrom. Erythrocyten. Temperatur bis 39°.

4. VIII. bis 6. VIII. Geringe Temperatursteigerungen. Wenige Parasiten, sehr viele polychrom. Erythrocyten, darunter kernhaltige und gekörnte. Fleischl: 35 Procent.

7. VIII. Wieder zahlreiche Tertianaparasiten verschiedener Stadien, bei normaler Temperatur. Methylenblau 5 Mal 0·2.

8. VIII. Methylenblau wie gestern. Abends Temperatur 40·7°. Es folgt wieder ausgesprochene Tertiana duplex mit positivem Parasitenbefund (bis zum 18. VIII.) und Temperatursteigerungen über 41° (bis zum 16. VIII.). Methylenblaubehandlung während dieser Zeit fortgesetzt, täglich Vormittags 0·8 bis 1·0 in vier Gaben. 15. VIII. Abends bei Temperaturabfall noch 2 Mal 0·5 Methylenblau. 16. VIII. früh 0·5, Abends 0·5. 17. VIII. früh 1·0. Temperatur vom 17. VIII. an normal. 20. und 21. VIII. noch je 4 Mal 0·2 Methylenblau. Gekörnte Erythrocyten zuletzt am 14. VIII. gefunden, polychrom. bis zur Entlassung.

21. VIII. Entlassung. Ueber Herzspitze blasendes Geräusch. Soll noch 10 Tage 3 Mal 0·2 Methylenblau nehmen.

28. I. 1902. Hat seit Entlassung wieder öfter an Fieberanfällen gelitten, Chinin nur selten genommen. Schwarzwasserfieber nicht wieder aufgetreten.

17. Ts. (Grieche), Bäcker, 32 Jahre. 10. VII. bis 14. VII. 1901 an normal verlaufender Tropica im Krankenhaus behandelt; Chinin in Gaben von 1·0 gut vertragen. Milz drei Fingerbreiten unter dem Rippenbogen.

4. VIII. 1901. Hat entgegen der Weisung Chinin nicht weiter gebraucht. Seit vorgestern wieder Fieber. Heute gegen Morgen 1·0 Chinin. Vormittags Frost und Schwarzwasser. Mittags Aufnahme. Temperatur 40·5°. Urin roth (der zuerst entleerte schwarzroth), enthält viel Hämoglobin und Albumen. Abdomen nicht genau zu palpiren. Im Blut wenige grosse, sehr wenige mittlere Tropicaringe.

5. VIII. Früh Urin hellroth. Vormittags Frost, vermehrte Hämoglobinurie, ebenso Abends nach Aufhellung des Urins am Nachmittag. Dementsprechend schroffe Temperaturwechsel zwischen 37° und 40°. Blutbefund: negativ.

6. VIII. Icterus. Fleischl: 35 Procent. Hämoglobinurie besteht noch. Blutbefund: negativ.

8. VIII. Urin frei von Hämoglobin und Albumen.

9. VIII. Herzgeräusche (Anämie). Blutbefund: Polychromat., einige kernhaltige Erythrocyten.

10. VIII. Leber zwei, Milz drei Fingerbreiten unter den Rippenbogen. Bis 12. VIII. unregelmässige Temperaturbewegungen um 38°. 18. VIII. Entlassung. Bald darauf aus eigener Initiative Abreise nach Europa.

18. M. (Grieche), Arbeiter beim Bahnbau, 30 Jahre. Seit 4 Monaten in Ostafrika. In dieser Zeit mehrere Fieberanfälle. In der Nacht vom 8. zum 9. VIII. 1901 1·0 Chinin genommen, 9. VIII. 9 a. m. Schwarzwasser.

10. VIII. Abends Aufnahme. Icterus. Temperatur 37·9°. Urin in dünner Schicht hellroth, enthält Hämoglobin und Albumen. Im Blut keine Parasiten.

11. VIII. Vorübergehende Aufhellung des Urins. Im Blut keine Parasiten.

12. VIII. Wenige polychrom. Erythrocyten. Oligurie.

13. VIII. Seit gestern Anurie. Rasch zunehmende Verschlechterung. Somnolenz, Dyspnoë. 6 a. m. Exitus.

19. D. (Goanese), 25 Jahre. Mehrere Jahre in Ostafrika. Oefter Fieber, das mit einer indischen Mixtur bekämpft wurde. Seit 8. IX. 1901 „leichtes Fieber". 13. IX. 6 a. m. die erwähnte Mixtur genommen, gegen Mittag Schüttelfrost und Schwarzwasser. (Nach einer in der Gouv.-Apotheke ausgeführten Untersuchung besteht die Mixtur aus einem Chinarindenextract; die von dem Kranken genommene Menge enthält 0·3 Chinabasen.)

13. IX. Nachmittags Aufnahme. Icterus. Temperatur 39·7°. Milz palpabel. Urin in dünner Schicht hellroth, enthält Hämoglobin und Albumen. Blutbefund: negativ.

14. IX. Urin nach kurzdauernder Aufhellung wieder dunkelroth. Blutbefund: 7 a. m. negativ, 4 p. m. wenige polychrom. Erythrocyten.

16. IX. Urin frei von Hämoglobin und Albumen. 17. IX. Entlassung.

20. L., Sanitätsfeldwebel, 31 Jahre. Seit 9 Jahren in Ostafrika. Anfangs häufig, später seltener Fieber. Nach den Anfällen in der Regel ein paar Mal Chinin genommen. 1895 Schwarzwasserfieber ohne vorgängigen Chiningebrauch.

11. bis 14. VII. 1901. Tropica. Beseitigung durch Chinin, das dann noch kurze Zeit genommen wird. Am 1. und 2. IX. mässiges Fieber. 2. bis 5. IX. und 10. IX. je 1·0 Chinin p. o. 17. IX. Früh bei gutem Befinden 1·0 Chinin. Mittags bemerkt L. zufällig, dass der Urin dunkel gefärbt ist. Aufnahme. Im Urin reichlich Hämoglobin und Albumen. Temperatur 37·9°. Im Blut wenige polychrom. Erythrocyten, keine Parasiten. Ausser Appetitlosigkeit keine subjectiven Erscheinungen.

18. IX. Noch geringe Albuminurie. Fleischl: 80 Procent.

20. IX. Entlassung.

21. Fr. (Goanese), Kaufmann, 25 Jahre. Seit $1^1/_2$ Jahren in Ostafrika. Häufig Fieber. Unregelmässiger Chiningebrauch. Jetzt seit 14 Tagen Fieber.

1. X. 1901 6 a. m. 1·0 Chinin, 10 a. m. Schwarzwasser. Mittags Aufnahme. Temperatur 40·8°. Milz vergrössert. Urin in dünner Schicht schwarzroth, enthält sehr viel Hämoglobin und Albumen. Im Blut sehr wenige ringförmige Parasiten (erwachsene Tropica- oder junge Tertianaparasiten).

4 p. m. Sehr wenige Tertianaparasiten.

2. X. Im Laufe des Tages Temperaturabfall und Nachlass der Hämoglobinurie. Keine Parasiten.

3. X. Kein Hämoglobin. Keine Parasiten. 4. X. Wenige polychrom. Erythrocyten. 5. X. Albuminurie besteht noch. Seit heute Oligurie.

6. X. Der noch spärliche Urin frei von Albumen, aber stark bilirubinhaltig. Polychromatophilie vermehrt. 7. X. Wenig Bilirubin. 8. X. Entlassung.

22. G., Händler, 25 Jahre. Seit 4 Jahren in Ostafrika. 4 Mal Schwarzwasserfieber, sonst wenig krank. Erkrankte auf dem Marsche zur Küste am 4. XI. 1901 an Schwarzwasserfieber, nachdem er am Nachmittag des 13. XI. wegen Kopfschmerzen 1·0 Chinin genommen hatte.

6. XI. Abends Ankunft und Aufnahme. Temperatur 40°. Icterus. Milz drei Fingerbreiten unter dem Rippenbogen. Urin dunkelroth, enthält viel Hämoglobin und Albumen. Im Blut keine Parasiten.

7. XI. Icterus stärker. Temperatur 39°. Kleiner Puls. Urin nur wenig heller.

Blutbefund: 7 a. m. Ein gekörnter Erythrocyt, keine Parasiten. Im Laufe des Tages zunehmende Herzschwäche, Unruhe, Benommenheit. Abends Exitus.

23. v. D., Telegraphenmechaniker, 27 Jahre. Seit $1^3/_4$ Jahren in Ostafrika. Hat fast während der ganzen Zeit sehr häufig und zum Theil schwer an Malaria gelitten (meist Tropica, Januar 1901 Tertiana duplex).

Regelmässiger Chiningebrauch nur zeitweise durchgeführt. Bereits Ende 1900 bestand beträchtliche Abmagerung, Anämie, (Fleischl: 78 Procent), Milz- und Lebertumor. Kurzer Aufenthalt im Seesanatorium brachte wiederholt rasche Erholung.

21. XI. 1901. In den letzten Wochen jeden 3. und 4. Tag 0·5 Chinin genommen, bis zum 15. XI. Am 16. XI. leichtes Fieber. 17. XI. früh bei niedriger Temperatur 0·5 Chinin. In den nächsten Tagen Wohlbefinden. In der Nacht vom 20. zum 21. XI. Temperatur bis 38°, am 21. XI. früh ohne Frost u. s. w., Schwarzwasser. Abends Ankunft hier und Aufnahme. Urin in dünner Schicht hellroth, enthält Hämoglobin und Albumen. Abends Schüttelfrost und vermehrte Hämoglobinurie. Temperatur 39·5°. Im Blut zwei halberwachsene Tertianaparasiten gefunden.

22. XI. Früh Urin nur noch albumenhaltig. Vormittags wieder Hämoglobinurie, desgleichen Abends nach Aufhellung am Nachmittag. Blutbefund: negativ.

23. XI. Urin hell, enthält aber noch Hämoglobin und Albumen; Nachmittags nur Albumen. Blutbefund: negativ. Lautes Geräusch über der Herzspitze. Fleischl: 25 Procent.

24. XI. Albuminurie.

Vom 25. XI. bis 3. XII. tritt an jedem Tag eine meist nicht beträchtliche, Vormittags beginnende und nur wenige Stunden anhaltende Hämoglobinurie ein mit Temperatursteigerungen bis 39° und darüber.

Blutbefund vom 25. bis 30. XI.: Sehr viele polychrom. Erythrocyten, darunter gekörnte und kernhaltige. 7. XII. Nur noch Polychrom. Vom 15. XII. ab, da wieder Tertianaparasiten auftreten, täglich 0·2 Chinin p. o., vom 19. bis 21. XII. je 0·3. Gut vertragen. 25. XII. Entlassung. Bei 2 wöchigem Aufenthalt im Seesanatorium frappante Erholung. Der Zustand ist so vorzüglich, wie er seit Jahr und Tag nicht gewesen.

24. K., Buchhalter, 20 Jahre. Seit etwa einem Jahre in Ostafrika. Häufige Fieberanfälle. Am 11. I. 1902 in das Lazareth Pangani mit Schwarzwasserfieber aufgenommen, nachdem er wegen Fieber Chinin genommen hatte. Die Hämoglobinurie dauerte bis zum 14. I. und trat, ohne dass wieder Chinin genommen wurde, am 18. I. nochmals vorübergehend auf. Andauernd hohe Temperaturen.

20. I. Ueberführung hierher und Aufnahme. Beträchtliche Anämie (Fleischl: 28 Procent). Keine nachweisbaren Organveränderungen. Urin enthält kein Hämoglobin und Albumen, aber Bilirubin. Vom 20. bis 24. I. unregelmässig remittirendes Fieber. Mehrfach Verwirrtheit. Im Blut während dieser Zeit viele polychromatophile, ausserdem gekörnte und kernhaltige Erythrocyten, keine Parasiten. 24. I. Exitus.

25. Sch., Vermessungsbeamter, 26 Jahre. Seit etwa 4 Jahren in Ostafrika. In den ersten Jahren 1 Mal, im letzten Halbjahr 2 Mal Schwarzwasserfieber überstanden, das in allen drei Fällen auftrat, nachdem bei Fieber Chinin genommen war, ohne dass Sch. sich nach der Chinineinnahme im Bett oder wenigstens im Hause halten konnte. Am 14. I. früh nahm Sch., weil er sich unwohl fühlte und Fieber befürchtete, 0·5 Chinin und ging an seine Arbeit, bei der er wie gewöhnlich der Sonnenhitze ausgesetzt war. 10 a. m. Schwarzwasser. Tagsüber grosse Unruhe, zeitweise Benommenheit. Am 15. I. wurde Icterus, Milztumor, erhöhte Leberresistenz, Temperatur bis 39·1° festgestellt. Am 16. I. nach Aufhellung des Urins am Morgen Nachmittags wieder Hämoglobinurie, ebenso am 17. I. (Dr. Kummer).

18. I. Aufnahme hier. Noch geringe Temperatursteigerung. Milzvergrösserung. Urin frei von Hämoglobin, Albumen und Bilirubin. Blutbefund: Basophile Körnung, starke Polychromatophilie. Keine Parasiten. 25. I. Entlassung.

Unter diesen 25 Kranken sind nur 7, die in der Stadt Tanga wohnten; 3 kamen von anderen Küstenplätzen, 4 aus dem Hinterland, während 11 sich dauernd oder doch ganz vorwiegend an der Eisenbahnstrecke und zwar meist an der im Bau befindlichen aufgehalten hatten. Dazu sei bemerkt, dass bei 38 Procent aller in dem gleichen Zeitraum hier klinisch behandelten Malariaerkrankungen bei Europäern mit Sicherheit oder grosser Wahrscheinlichkeit die Bahnstrecke als Ort der Infection ermittelt werden konnte. Von den meisten Kranken ist angegeben, bei

verschiedenen auch festgestellt, dass mehr oder weniger zahlreiche Malari· erkankungen vorangegangen waren. Dass bei 11 Kranken schon frühere, bis zu 7, Anfälle von Schwarzwasserfieber verzeichnet sind, entspricht ebenfalls der allgemeinen Erfahrung. Anzeichen dafür, dass bei Ausbruch des Schwarzwasserfiebers Malaria bestand, fehlten bei Nr. 20, bei anderen Fällen ist es zweifelhaft. Von 13 Kranken jedoch ist Fieber angegeben, das entweder erst am Tage des Schwarzwasserfieberausbruchs, aber vor Chiningebrauch, aufgetreten sein oder schon vorher mehr oder weniger lange bestanden haben soll. Grundsätzlich lehne ich es ab, jedes von einem Kranken berichtete „Fieber" ohne Weiteres als Malaria anzuerkennen. Wer aber gewöhnt ist, auch da, wo das klinische Bild nicht gerade an Malaria denken lässt, sorgfältige Blutuntersuchungen vorzunehmen, kommt bald zu der Erkenntniss, dass in der That die erdrückende Mehrzahl aller hier vorkommenden Temperatursteigerungen auf Malaria beruht. Für die obigen 13 Kranken glaube ich um so mehr berechtigt zu sein, Malaria als die Ursache des berichteten Fiebers anzunehmen, weil ein etwaiger anderer Grund dafür im Krankenhaus, wo sie alsbald Aufnahme fanden, wohl meist nicht unerkannt geblieben wären. Durch Parasitenbefund nachgewiesen ist die Malaria in 6 Fällen, d. i. 24 Procent. Aber das Verhältniss steigt auf 1 : 1, wenn wir aus noch zu erwähnenden Gründen nur diejenigen Fälle berücksichtigen, die längstens 12 Stunden nach Ausbruch des Schwarzwasserfiebers zur Untersuchung kamen. Das sind 10, und auf diese 10 kommen 5 von den 6 positiven Befunden.

Ueber Chinin fehlen Aufzeichnungen bei Nr. 1. Die übrigen Kranken gaben sämmtlich an, Chinin genommen zu haben, einer ausserdem auch Antipyrin. Die Angaben über die Zeit, binnen welcher die Hämoglobinurie der Chinineinnahme folgte, gehen weit aus einander. Meist scheint sie sich zwar in den gewöhnlichen Grenzen gehalten zu haben, 2 Mal soll sie indessen 18 bis 24, 2 Mal 36 bis 48 Stunden und 1 Mal sogar 4 Tage betragen haben. Dieser Fall, in dem Tertiana nachgewiesen wurde, gewinnt dadurch an Bedeutung, dass er einen ungewöhnlich einsichtigen und zuverlässigen Kranken betrifft, und giebt um so mehr zu denken, als in seinem weiteren im Krankenhaus beobachteten Verlauf nach Beendigung des ersten Anfalls 9 Tage hindurch unter Ausschluss jeder medicamentösen Beeinflussung täglich erneute Hämoglobinurie auftrat. Es muss zweifelhaft erscheinen, ob wir dem per os genommenen Chinin eine derartige Spät- und Dauerwirkung zuschreiben dürfen. Jedenfalls sind solche Beobachtungen eine Mahnung, stets auch auf die zeitlichen Beziehungen zwischen Chinineinnahme und Auftreten des Schwarzwasserfiebers besonders zu achten und zu untersuchen, ob auch andere als medicamentöse

Einflüsse Schwarzwasserfieber hervorrufen können, oder ob es überhaupt ohne solche auftreten kann.[1]

Die Fälle 1 bis 25 sind hier alle angeführt, einmal um jeden Schein der Auswahl nach irgend einem Gesichtspunkt zu vermeiden, und dann, weil sie fast alle sehr bald der Beobachtung zugänglich wurden und deshalb immerhin einige Schlüsse gestatten. Aber das haben sie mit den meisten der von anderen Seiten mitgetheilten gemein und mit diesen theilen sie das Schicksal, dass die Anamnese eine Rolle spielt, deren Berechtigung wer will bestreiten kann. Wenn wir unsere Kenntniss der Verhältnisse, unter denen Schwarzwasserfieber, zunächst der einzelne Anfall, zu Stande kommt, auf einer festeren Grundlage aufbauen wollen, werden wir gut daran thun, den Ton auf die aus naheliegenden Gründen viel weniger zahlreichen Fälle zu legen, die bereits vor Ausbruch des Schwarzwasserfiebers unter sachverständiger und ausreichender, sich wenigstens auf die wichtigsten Punkte erstreckender Beobachtung standen, in denen mit anderen Worten die Angaben des Kranken über seinen Zustand und sein Verhalten vor dem Auftreten des Schwarzwasserfiebers ersetzt sind durch den Befund des Arztes, durch zuverlässige Temperaturmessungen, Blut- und Urinuntersuchungen und Controle über die Anwendung von Medicamenten. Was die Blutbefunde anlangt, so erscheinen mir allgemeine Angaben nicht genügend, sondern eine wenigstens so bestimmte Charakterisirung der aufgefundenen Parasiten geboten, dass Andere sich ein klares Bild machen können. Den strengeren Anforderungen, die wir heute sehr wohl stellen können und, wenn wir festen Boden unter den Füssen behalten wollen, auch stellen müssen, entsprechen in den mir hier vorliegenden Zusammenstellungen mehr oder minder vollständig nur wenige Krankengeschichten, die im Folgenden auszugsweise, soweit Text oder Curve eben erkennen lässt, dass von den einzelnen Anfällen hinreichende Beobachtung stattgefunden hat, hier wiedergegeben seien.

Aus der Zusammenstellung von Koch (3):

Nr. 7. (Beobachtung von Doering). „In den letzten Tagen intermittirendes Fieber.“ Am 1. Tag der Curve gegen 39°. 2. Tag bei niedriger Temperatur 11 a. m. 1·0 Chinin. 12 Uhr 30 p. m. Frost, Hämoglobinurie u. s. w. Malariaparasiten nicht gefunden; wann die Blutuntersuchungen angestellt sind, ist nicht ersichtlich.

Nr. 8. (Doering). Am 1. Tag Vormittags 40°, 6 p. m. 36°, 1·0 Chinin. 9 p. m. Frost, über Nacht tiefschwarzer Urin. 2. Tag: ringförmige unpigmentirte Parasiten in geringer Anzahl. Am 5. und 9. Tag keine Parasiten. 10. Tag: Exitus.

[1] Die einschlägige Beobachtung von Doering (Ein Beitrag zur Kenntniss der Kamerun-Malaria, *Arbeiten aus dem Kaiserl. Gesundheitsamte*) entbehrt leider aller näheren Angaben.

Nr. 9. 43. Tag: Tertiana duplex mikroskopisch festgestellt. 44. Tag: 8 a. m. 0·5 Chinin subcutan. 10 a. m. Frost, gleich nachher schwarzroth gefärbter Urin. Kurz vor dem 12 Stunden nach der Injection erfolgenden Tode nur noch eine Generation von Tertianaparasiten.

Nr. 12. (Dempwolff.) Curve 10b. 1. Tag Blutbefund: Tertiana duplex. 2. Tag desgleichen; früh bei niedriger Temperatur 0·75 Chinin. Alsbald Schüttelfrost, Schwarzwasser. Am Nachmittag des 2. und am 3. Tag keine Parasiten.

Nr. 13. Am 10. Tage grosse, 11. kleine, 12. wieder grosse ringförmige Parasiten. 12. Tag 1·0 Chinin, wenige Stunden später Hämoglobinurie, die bald vorüber ging, aber am 14. und 17. Tag von Neuem nach je 1·0 Chinin auftrat. Vom 13. Tag ab keine Parasiten.

Nr. 14. Eine wiederholt mikroskopisch festgestellte Tertiana wird einige Tage mit Methylenblau behandelt. Dann von anderer Seite Chinin, unmittelbar danach Schwarzwasser. Rückkehr in die Beobachtung. Im weiteren Verlauf noch 3 Mal Hämoglobinurie nach je 4 Mal 0·1 Chinin, endlich ein schwerer Anfall nach 1·0. Während dieser ganzen Zeit keine Parasiten.

Aus der Zusammenstellung von Kleine (9):

Nr. 12. (Selbstbeobachtung von H.) Letzte Fieberanfälle am 6., 8. und 10. IV. 11. IV. Morgens 0·75 Chinin, 3 Uhr 30 p. m. die gleiche Menge. 9 p. m. Schüttelfrost. 12. IV. Morgens Urin „schwarz-blutig gefärbt". „In vielen Blutpräparaten nur Quartanaparasiten verschiedener Generation."

Nr. 13. (Dempwolff.) Letztes Schwarzwasserfieber im März 1900. Aufnahme in Hospital Ontyo, Behandlung mit Methylenblau. Zunehmender Kräfteverfall; im Blut Tropicaringe. Am 22. IV. 1900 deshalb 0·3 Chinin p. o. Alsbald Hämoglobinurie. Exitus.

Nr. 14. 6. IX. 1900 Aufnahme in Koch'sche Baracken. Milz fühlbar. Im Blut spärliche ausgewachsene Tropicaringe, ein Halbmond. Urin ohne Besonderheiten. Subfebrile Temperaturen. Pat. bekam subcutan Chinin binur. 0·1, nach einigen Tagen 0·2 u. s. w. Vom 27. IX. ab jeden 7. und 8. Tag 0·5; Körpertemperatur normal; im Blut dauernd keine Parasiten." Um die gewünschte Entlassung zu ermöglichen, am 31. X. probeweise 1·0 Chinin mur. p. o. 8 Stunden später Fieber, Hämoglobinurie.

Nr. 15. (Nocht.) 12. III. Aufnahme im Seemannskrankenhaus Hamburg. Kein Fieber. Leber wenig, Milz stark vergrössert. Blutbefund: 40 Procent Hämoglobin, vereinzelte grosse Tropicaringe und Halbmonde. „Da durch die Behandlung mit Methylenblau der Parasitenbefund des Blutes nicht schwand, am 2. IV. des Morgens 8 Uhr 0·1 Chinin hydrochl. in Oblate. Nach 2 Stunden kolossaler Schüttelfrost. Hohes Fieber. Im Blut spärliche grosse Ringe. Harn sah um 11 Uhr rubinroth aus. Heller'sche Blutprobe positiv."

In diesen 10 Fällen ist ganz unzweifelhaft das Schwarzwasserfieber durch Chinin „hervorgerufen“ worden. Aber ebenso zweifellos ist, dass bei allen Kranken Malaria bestand. Nur bei Nr. 7 von Koch fehlt der Nachweis der (wann zuerst gesuchten?) Parasiten. Auf ihr Fehlen von den späteren Anfällen bei Nr. 13 und 14 von Koch und Nr. 14 von Kleine kommen wir noch zurück. Bei Koch's Nr. 14 bestand übrigens Temperatursteigerung zwischen den einzelnen Anfällen ununterbrochen fort.

Es folge nun der Rest meiner eigenen Beobachtungen.

Gruppe II.

26. H., Magazingehülfe, 28 Jahre. Früher in Delagoabay öfter an Malaria gelitten. In Ostafrika erst seit kurzer Zeit. Kommt am 13. VII. 1901, während der Arzt dienstlich von der Stadt abwesend ist, Nachmittags zur Aufnahme, weil er nach Morgens genommenem Chinin Mittags bluthaltigen Urin entleert zu haben glaubt. Subjectiv keine Störungen. Temperatur normal. Kein Icterus. Im Blut keine Parasiten. Der im Krankenhaus entleerte Urin frei von Hämoglobin. H. verlässt daher am 14. VII. früh das Krankenhaus.

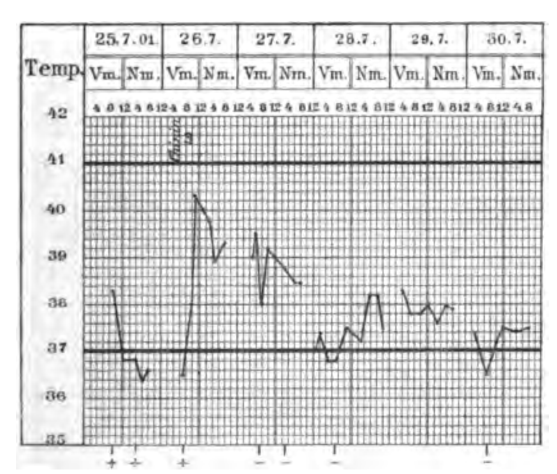


Fig. 1.[1]

25. VII. Seit 13. VII. kein Chinin genommen. Gestern soll wieder Fieber aufgetreten sein. Aufnahme. Kräftiger Mann. Innere Organe ohne Besonderheiten, ebenso Urin. Blutbefund: Tropica. 9 a. m. zahlreiche mittlere, daneben kleine Ringe. 4 p. m. zahlreiche mittlere Ringe und Uebergänge zu grossen; kleine seltener.

26. VII. 7 a. m. zahlreiche grosse, wenige mittlere Tropicaringe. Temperatur 36·5°. 8 Uhr 30 a. m. 1·0 Chin. hydrochl. intramusculär. 10 a. m.

---

[1] + und — bei den Temperaturcurven bezieht sich nur auf den Parasitenbefund.

sehr stark hämoglobin- und albumenhaltiger Urin entleert. Abends Urin noch dunkelroth.

27. VII. 5 a. m. neuer Anfall. Urin bleibt tagsüber mit geringen Schwankungen schwarzroth.

Blutbefund: 7 a. m. wenige gekörnte Erythrocyten, keine Parasiten. 3 Uhr 30 p. m. negativ.

28. VII. Hämoglobinurie dauert an, Nachmittags geringer Nachlass. Blutbefund: negativ.

29. VII. Urin heller. Hartnäckiges Erbrechen. Vorübergehend Benommenheit.

30. VII. Urin frei von Hämoglobin, Albumen noch vorhanden. Collaps. Fleischl: 25 Procent. Hämoglobinurie kehrt nicht wieder. Grosse Unruhe, zunehmende Schwäche. Kochsalzinfusion u. s. w. Blutbefund: 7 a. m. wenige gekörnte Erythrocyten.

31. VII. 1 a. m. ausgesprochenes Todesgefühl. 3 Uhr 15 a. m. nach kurzdauernder Bewusstlosigkeit Exitus. (Fig. 1.)

27. Derselbe Kranke wie 7.[1] Hat seit der letzten Entlassung (23. III. 1901) zunächst jeden 2., dann jeden 3., später jeden 7. Tag 0·5 Chinin genommen und sich wohl befunden. Letzte Chinineinnahme (0·5) am 16. VII. Abends. 17. VII. früh Frost, Schwarzwasser; Dauer 2 Tage. Seitdem nur noch am 24. VII. 0·5 Chinin genommen, gut vertragen.

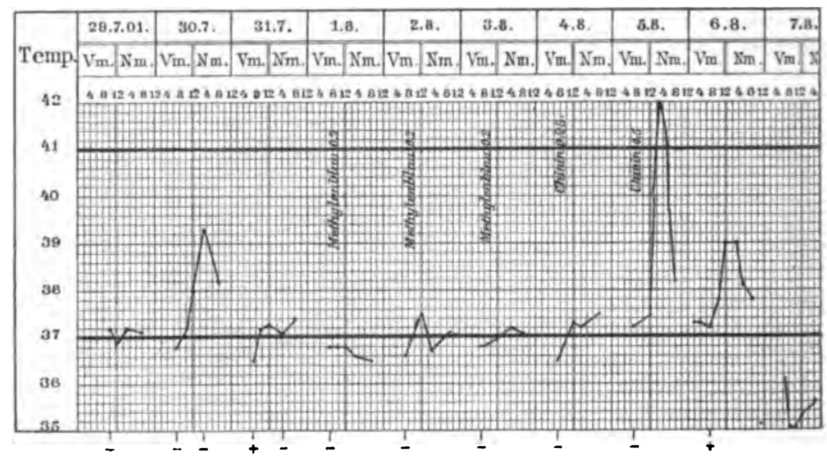


Fig. 2.

29. VII. 1901 Aufnahme. Anämie (Fleischl: 50 Procent.) Leber zwei, Milz drei Fingerbreiten unter dem Rippenbogen. Temperatur normal. Urin ohne Besonderheiten. Blutbefund: Polychrom. und kernhaltige Erythrocyten, pigmenthaltige Leukocyten, keine Parasiten.

[1] Die neue Erkrankung musste für sich abgehandelt werden, um alle im Krankenhause entstandenen Schwarzwasserfieber im Zusammenhang darzustellen. Das Gleiche gilt von 30.

30. VII. Nachmittags 39·3°. Keine Parasiten.

31. VII. 7 a. m. Sehr spärlich grosse Tropicaringe; basoph. Körnung. 4 p. m. Polychrom. und Körnung, keine Parasiten. Methylenblau Vormittags 3 Mal 0·2, Abends 0·2. Temperatur nicht über 37·4°.

1. VIII. bis 3. VIII. Täglich Methylenblau 0·2. Temperatur dauernd um 37°. Blutbefund: Polychrom. (am 1. VIII. auch Körnung), keine Parasiten.

4. VIII. Blutbefund: negativ. 0·25 Chinin p. o. Gut vertragen. Temperatur nicht über 37·5°.

5. VIII. Blutbefund: negativ. 8 a. m. bei niedriger Temperatur 0·5 Chinin p. o. Mittags Schüttelfrost, starke Hämoglobinurie. Temperatur bis 42° in axilla. Gegen Abend Urin etwas heller. Herzschwäche.

6. VIII. Seit gestern Mittag im Ganzen nur 600 ccm Urin, der heute wieder schwarzroth ist. Dyspnoe. Kochsalzinfusion. Blutbefund: 7 a. m. wenige grosse Tropicaringe.

7. VIII. Seit gestern Nachmittag Anurie. Fortschreitende Verschlechterung. Subnormale Temperatur. Mittags reagirt das Herz nicht mehr auf Campher u. s. w. 5 p. m. Exitus. (Fig. 2.)

28. A. (Grieche), Unternehmer beim Bahnbau, 30 Jahre. Wiederholt Fieber gehabt, seit 4 Tagen täglich.

30. VII. 1901. Mittags Aufnahme. Anämie, Milztumor. Temp. 40·5°. Blutbefund: Tertiana duplex. (Neben Theilungsformen und ganz jungen Parasiten in etwa gleicher Anzahl halberwachsene.)

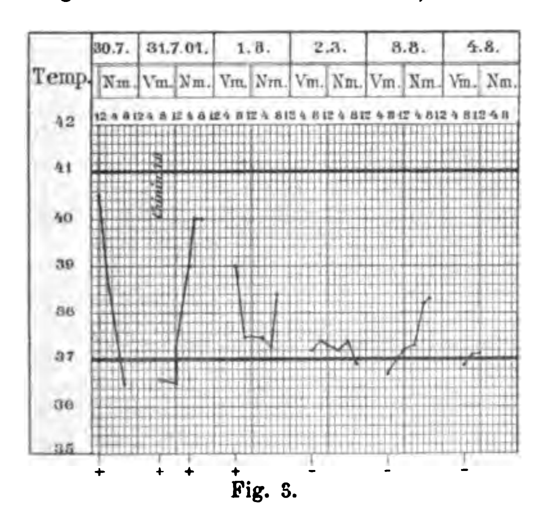


Fig. 3.

31. VII. 7. a. m. 36·6°. Im Blut neben der von dem gestrigen Anfall stammenden Generation Parasiten mit Chromatintheilung. 8 a. m. 1·0 Chinin p. o. 5 p. m. wird, ohne dass Schüttelfrost u. s. w. vorangegangen, stark hämoglobin- und albumenhaltiger Urin entleert. Temperatur 40°. Im Blut 4 p. m. nur noch die vom gestrigen Anfall stammende Parasitengeneration.

1. VIII. 7 a. m. Nur ein grosser Tertianaparasit mit unscharfen Contouren, aber chromatinhaltig, gefunden. Hämoglobinurie dauert an.

2. VIII. Blutbefund: negativ. Noch mässige Hämoglobinurie. Methylenblau 0·4, sofort wieder erbrochen.

3. VIII. Blutbefund: negativ. Hämoglobinurie vorüber, Albuminurie besteht noch.

4. VIII. Blutbefund: wenige grosse polychromat. Erythrocyten. Fleischl: 55 Procent.

Albuminurie dauert bis 6. VIII. Dann rasche Erholung.

8. VIII. Entlassung. (Fig. 3.)

29. B., Schreiber, 29 Jahre. Seit einigen Monaten in Ostafrika. Ende Juni 1901 erste Malariaerkrankung (unter Chininbehandlung im Krankenhaus normal verlaufende Tropica). Nach dieser jeden 4. Tag 1·0, Ende Juli nur je 0·5 Chinin genommen, zuletzt am 30. VII. 1901. Am selben Tag wieder Fieber.

31. VII. Nachmittags Aufnahme. Temperatur 40°. Innere Organe, Urin ohne Besonderheiten. Blutbefund: 4 p. m. kleine, daneben wenige grosse Tropicaringe.

1. VIII. 7 a. m. 38·6°. Im Blut vorwiegend mittlere, daneben kleine und grosse Tropicaringe, viele gekörnte Erythrocyten. 3 p. m. nur mittlere und fast erwachsene Tropicaringe. Temperatur 37·2°. 4 p. m. 1·0 Chinin p. o. 8 p. m. Temperatur 38·7°.

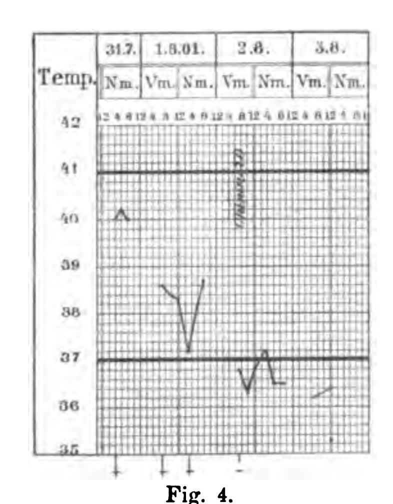


Fig. 4.

2. VIII. Wohlbefinden. 7 a. m. Temperatur 36·8°. Blutbefund: negativ. 1·0 Chin. hydr. p. o. Nachmittags ohne alle subjectiven Erscheinungen leichte Hämoglobinurie. Temperatur nur 37·2°.

3. VIII. Urin früh noch hellroth, Nachmittags frei von Hämoglobin.

4. VIII. Früh 0·25 Chin. Urin bleibt frei. Blutbefund: negativ.

5. und 6. VIII. je 0·5 Chin. p. o., ebenfalls gut vertragen.

7. VIII. Nach Steigerung der Chiningabe auf 1·0 (8 a. m.) tritt Nachmittags ohne andere Nebenerscheinungen als Appetitmangel wieder Hämoglobinurie auf, die etwas stärker ist als die erste, aber nur bis zum nächsten Tag dauert. Temperatur seit dem 2. VIII. nicht über 37°. 10. VIII. Entlassung.

Der Kranke hatte selbst gar nicht bemerkt, dass er „Schwarzwasserfieber“ hatte. Auf die Mittheiluug davon flüchtet er alsbald nach Europa. (Fig. 4.)

30. Derselbe wie 14. Am 7. und 8. VIII. wieder Fieber. Kein Chinin genommen.

9. VIII. Aufnahme. Organbefund gegen früher kaum verändert. Urin ohne Besonderheiten. Temperatur bis 40·3°.

Blutbefund: 3 p. m. mässig zahlreiche mittlere Tropicaringe.

10. VIII. 7 a. m. mässig zahlreiche grosse Tropicaringe. Temp. 36·8°. Wegen der Schwere des letzten Schwarzwasserfiebers kein Chinin, sondern Methylenblau vom 10. bis 14. VIII. in Tagesgaben von 0·8, vertheilt auf die Vormittagsstunden. Während dieser Zeit ergiebt die täglich 2 Mal ausgeführte Blutuntersuchung mit nur einer Ausnahme stets die Anwesenheit von Tropicaringen in sehr wechselnder Zahl, am 14. VIII. ausserdem einzelne gekörnte Erythrocyten. Temperatur wenig beeinflusst, erreicht jedoch seit dem 12. VIII. nicht mehr 40°; die Remissionen sind fast ebenso tief wie die Intermissionen. Urin dauernd frei von Albumen.

Am 15. VIII. früh ein Esslöffel einer 2 procent. Antipyrinlösung. Am 15. Abends, 16. und 17. Morgens je 1·0 Methylenblau in zwei Gaben.

Blutbefund: 15. VIII. Sehr spärlich Tropicaringe und Trümmer von ihnen (bei Chromatinfärbung völlig sicher als solche erkennbar).

16. VIII. Wenige grosse Tropicaringe. 17. VIII. 7 a. m. und 3 p. m. Keine Parasiten. Nachmittags Schüttelfrost.

18. VIII. Hartnäckiges Erbrechen. Icterus. Sehr spärlichen Urin (20 ccm), aus dessen Sediment Häminkrystalle darzustellen sind (Heller'sche und Terpentin-Guajac-Reaction wegen der Blaufärbung nicht anwendbar).

Blutbefunde: 18. VIII. 4 p. m. sehr wenige grosse Tropicaringe.

19. VIII. 7 a. m. negativ.

20. VIII. Desgl.

21. VIII. Viele polychrom. Erythrocyten.

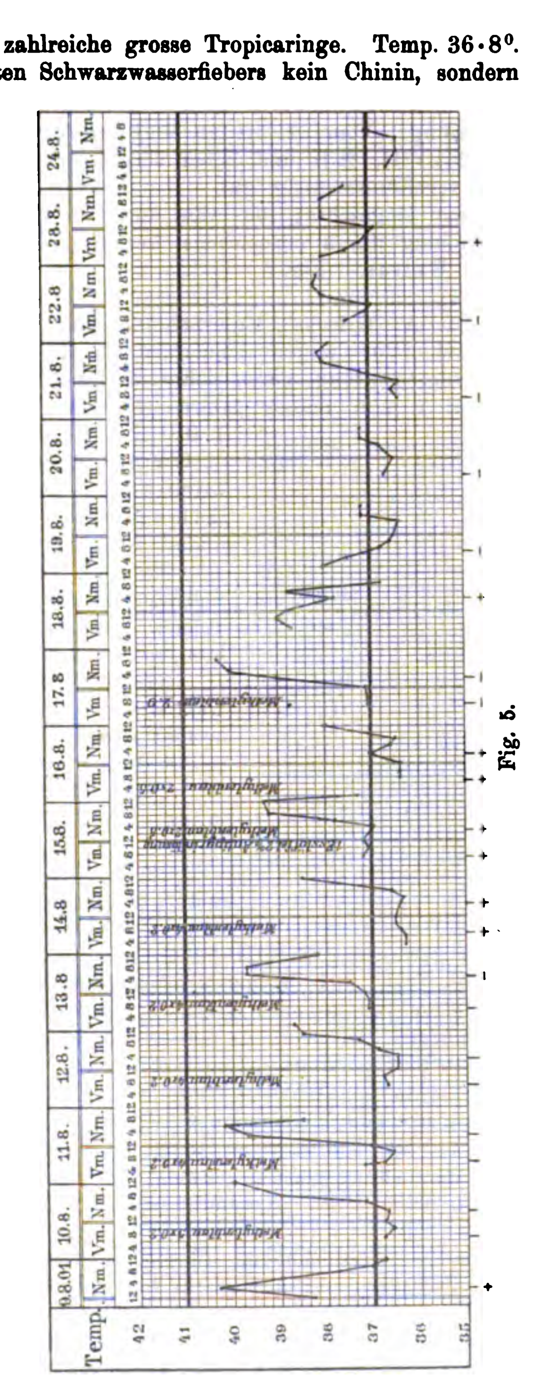


Fig. 5.

22. VIII. Viele polychrom. Erythrocyten.

23. VIII. Viele und spärliche grosse Tropicaringe.

Die Hämoglobinurie dauert bis zum 21. VIII., dann Oligurie bis zur Entlassung. Vom 21. bis 23. VIII. wieder leichte Temperatursteigerungen.

24. VIII. Milz und Leber vergrössert und empfindlich. Kräftezustand noch verhältnissmässig gut. Der Kranke wird auf seinen Wunsch nach Zanzibar eingeschifft, um von dort die Heimreise anzutreten. In Z., wo Behandlung durch europäische Aerzte nicht mehr stattfand, nach einigen Tagen Exitus. (Fig. 5.)

31. A. (Grieche), Unternehmer beim Bahnbau, 24 Jahre. Kommt am 29. VIII. 1901 wegen Schmerzen in der Lebergegend zur Aufnahme. Leberyergrösserung nicht sicher nachweisbar. Temperatur 36·6°. Blutbefund: 1 p. m. mässig zahlreiche grosse Tropicaringe. 5 p. m. 36·4°. 1·0 Chinin p. o. Steiler Temperaturanstieg (s. Curve). Ueber Nacht, wie die regelmässige Urinuntersuchung am nächsten Morgen ergiebt, Hämoglobinurie, ohne dass Schüttelfrost oder andere Nebenerscheinungen aufgetreten wären.

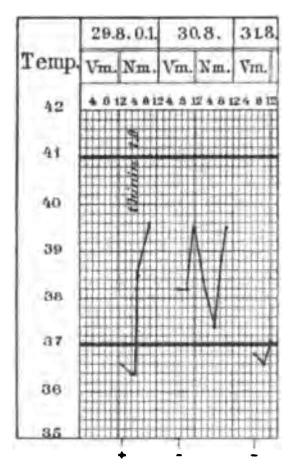


Fig. 6.

30. VIII. Icterus. Urin in dünner Schicht hellroth, enthält reichlich Hämoglobin und Albumen. Blutbefund: negativ. Nachmittag Nachlass der Hämoglobinurie, Nachts neuer Anfall.

31. VIII. Blutbefund: negativ. Nachmittags Urin frei von Hämoglobin, geringe Albuminurie besteht noch.

1. IX. Blutbefund: Polychromatophilie.

Ungestörte Reconvalescenz. 3. VIII. Entlassung. (Fig. 6.)

32. R., beschäftigungslos, früher Steward. Seit 8 Monaten in Ostafrika. In den ersten Monaten 2 Mal (in Dar-es-Salaam) an Malaria erkrankt gewesen. 28. VIII. 1901 Fieber.

29. VIII. 1901 Nachmittags Aufnahme. Schwächlicher Mensch. Ueber der Herzspitze blasendes Geräusch. Milz ca. drei Fingerbreiten unter dem Rippenbogen. Blutbefund: mässig zahlreiche mittlere Tropicaringe.

30. VIII. 7 a. m. mässig zahlreiche grosse Tropicaringe. Temp. 36·4°. Etwa 8 a. m. 1·0 Chinin intramusculär. Blutbefund: 3 p. m. wenige grosse Tropicaringe (unregelmässige Contouren), Polychromatophilie.

31. VIII. 7 a. m. keine Parasiten. Temperatur 37·2°. Die regelmässige Urinuntersuchung ergiebt normale Verhältnisse. 8 a. m. 1·0 Chinin p. o. 1 p. m. heller Urin. Nachmittags leichter Icterus, sonst nichts Auffälliges. 5 p. m. wird hämoglobinhaltiger Urin entleert.

1. IX. Wohlbefinden. Blutbefund 7 a. m.: geringe Polychromatophilie, keine Parasiten. 11 a. m. Urin frei von Hämoglobin und Albumen.

Weitere Blutbefunde: 3. IX. Polychromatophylie. 4. IX. Desgl. u. Halbmonde. 5. IX. Polychr., ein kernhaltiger Erythrocyt.

6. IX. Enlassung. 11. IX. Abreise nach Europa. (Fig. 7.)

33. P. (Grieche), Unternehmer oder Arbeiter beim Bahnbau, 40 Jahre. Seit etwa einer Woche jeden zweiten Tag Fieber letzter Anfall 13. IX.

14. IX. 1901. 9 a. m. Poliklinik. Anscheinend kein Fieber, (Temperatur nicht gemessen). Blutbefund: Mässig zahlreiche Tertianaparasiten einer Generation, etwa 18 Stunden alt. 1·0 Chinin in Salssäurelösung.

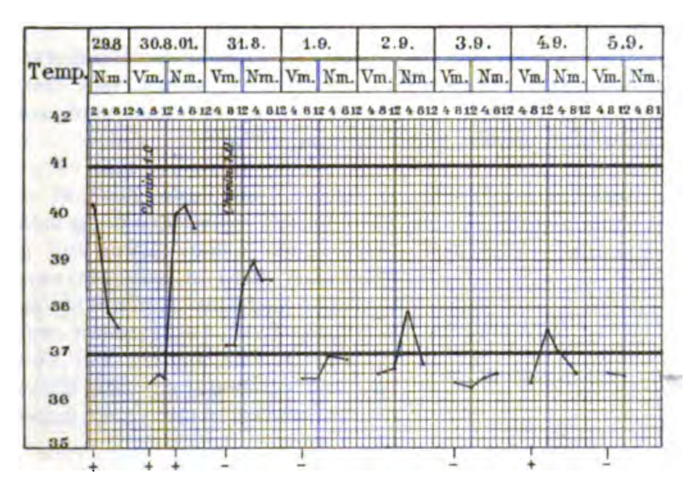


Fig. 7.

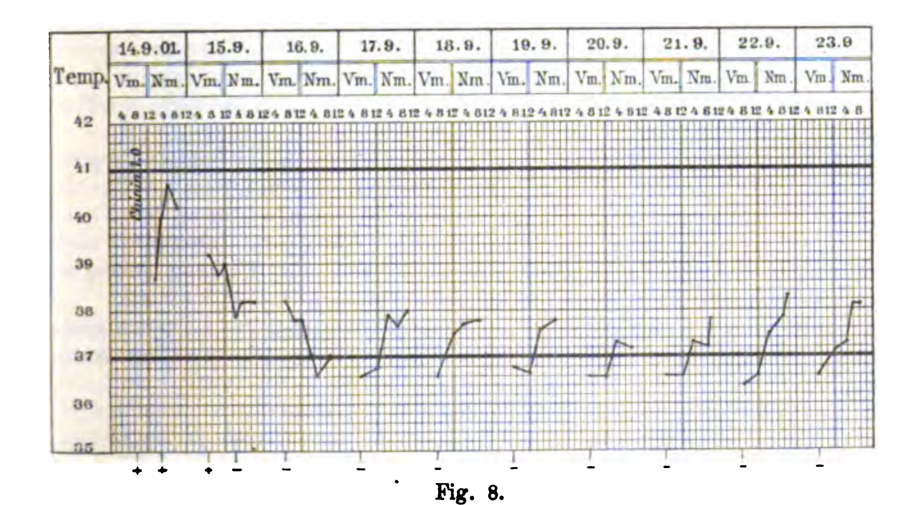


Fig. 8.

1 p. m. kommt P. zur Aufnahme, weil Mittags Schüttelfrost und Schwarzwasser aufgetreten war. Temperatur 38·7° (steigt im Laufe des Nachmittags bis 40·7°). Milztumor. Lebervergrösserung zweifelhaft. Urin im engen Reagensglas fast schwarz, enthält sehr viel Hämoglobin und Albumen.

Blutbefund 4 p. m.: wenige Tertianaparasiten, Polychromatophilie.

15. IX. Starker Icterus. Hämoglobinurie geringer.

Blutbefund 7 a. m.: wenige runde Tertianaparasiten, Chromatin ungetheilt; polychromatophile Erythrocyten, zum Theil mit feiner basophiler Körnung. 4 p. m. keine Parasiten.

16. IX. Geringe Hämoglobinurie besteht noch. Keine Parasiten.

17. IX. Urin frei von Hämoglobin und Albumen. Fleischl: 40 Procent. Keine Parasiten.

24. IX. Die bis zum 16. IX. allmählich abgefallene Temperatur zeigt seitdem wieder tägliche Steigerungen bis 38°. Parasiten seit dem 15. IX. dauernd vermisst, polychrom. Erythrocyten in grosser Zahl noch vorhanden. Entlassung zwecks Abreise nach Europa. (Fig. 8.)

34. N., Maschinenschlosser, 33 Jahre. Seit Ende 1900 in Ostafrika. Erste Malariaerkrankung Ende Juni 1901 unter Chininbehandlung im Krankenhause durchgemacht (Tropica), ebenso ein Recidiv Mitte Juli (geringer Milztumor), Mitte August ein zweites, das 10 Tage, nachdem N. den Chiningebrauch ausgesetzt hatte, aufgetreten war. Vom 17. bis 22. VIII. täglich 1·0 Chinin, am 22. VIII. entlassen mit der Weisung, bis zum 28. täglich, dann jeden 6. und 7. Tag 1·0 Chinin zu nehmen.

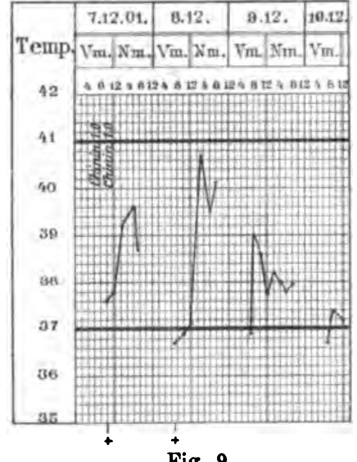


Fig. 9.

7. XII. 1901. Will Chinin nach Vorschrift genommen haben, trotzdem soll gestern wieder Fieber aufgetreten sein. Aufnahme. Anämie (Fleischl: 80 Proc.). Milz palpabel. Blutbefund 10 a. m.: wenige kleine und mittlere Tropicaringe, ein Halbmond, ziemlich viele basophile gekörnte Erythrocyten.

8. XII. 7 a. m. 36·7°. Grosse Tropicaringe, gekörnte Erythrocyten. 8 Uhr 30 a. m. 1·0 Chinin p. o. 12 m. bei 37·1° nochmals 1·0 Chin. p. o. Unmittelbar nach der zweiten alsbald erbrochenen, also nicht mehr zur Wirkung gelangten Dosis Schüttelfrost, 2 p. m. Hämoglobinurie.

10. XII. Die Hämoglobinurie hat in ungewöhnlicher Intensität bis heute angehalten, nimmt im Laufe des Tages allmählich ab, gegen Abend wieder etwas zu.

11. XII. Urin frei von Hämoglobin und Albumen.

Vom 12. XII. ab Temperatur normal. Vom 15. XII. ab aber viele polychrom. Erythrocyten. Sehr langsame Erholung. 27. und 28. XII. Tropicarecidiv mit positivem Parasitenbefund. Daher vom 29. XII. ab wieder Chinin, täglich 0·5 p. o., das gut vertragen wird.

8. I. Blutbefund: Sehr wenige gekörnte Erythrocyten. Entlassung.

28. I. Hat zunächst jeden 3., dann jeden 5. Tag 0·5 Chinin genommen. 25. I. Temp. 40·2°. 26. I. (Poliklinik) keine Parasiten. Mehrere Tage Chinin; soll dann jeden 4. und 5. Tag 0·5 nehmen. (Fig. 9.)

35. G., Missionarsfrau, 37 Jahre. Seit Anfang 1901 in Ostafrika. Erste Malariaerkrankung Ende Juli 1901, durch 3 bis 4 grm Chinin beseitigt, zweite Ende August, 2·0 bis 3·0 Chinin. 16. IX. 1901 wieder Fieber, am selben Tage 0·5 Chinin. 18. IX. Fieberfrei, 9 a. m. 1·0 Chinin genommen, 4 p. m. Schwarzwasser. Dauer bis zum nächsten Vormittag. Von Ende September ab wechselten Fieberattacken mit freien, bis zu 2 Wochen dauernden Intervallen, ohne dass wieder Chinin genommen wurde. Seit 8. I. 1902 fieberfrei.

14. I. Aufnahme. Blutbefund: Polychromatophilie. Urin ohne Besonderheiten.

16. I. 8 a. m. 0·25 Chinin p. o. 11 a. m. Schüttelfrost, Hämoglobinurie, die gegen Abend nachlässt, aber in geringem Grade noch am nächsten Tage besteht. Vom 17. ab wenige basophil gekörnte Erythrocyten. (Beobachtung von Lott.)

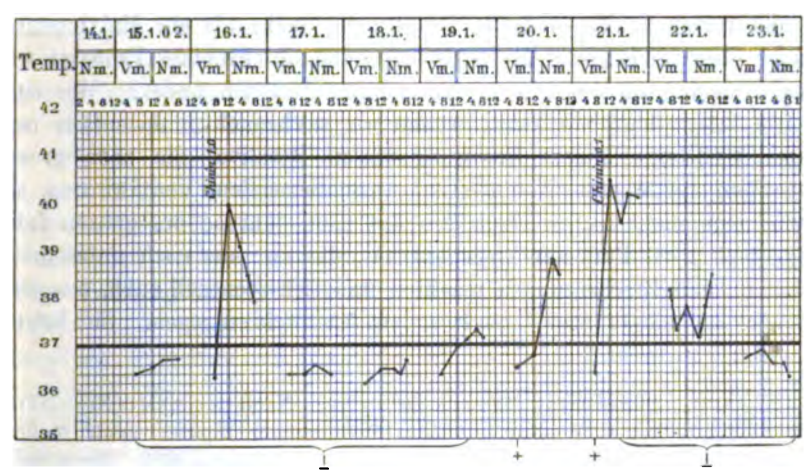


Fig. 10.

Am 20. I. übernahm ich die Kranke. Anämie (Fleischl: 65 Procent), Milztumor. Urin frei von Hämoglobin und Albumen. Blutbefund: wenige mittlere Tropicaringe, viele polychrom., viele basoph. gekörnte Erythrocyten.

21. I. früh: wenige grosse Tropicaringe. Temp. 36·4⁰. 9 Uhr 30 a. m. 0·1 Chinin intramusculär. 11 a. m. Schüttelfrost, 12 m. schwere Hämoglobinurie, die bis zum nächsten Morgen fast unvermindert bleibt.

22. I. 5 a. m. Urin dunkelroth, gegen Abend Aufhellung. Hartnäckiges Erbrechen. Oligurie (gute Wirkung von heissen Bädern).

23. I. Morgenurin ziemlich hell, aber hämoglobinhaltig. Da Menses einsetzen, wird Nachmittags katheterisirt: Urin frei von Hämoglobin. Vom 23. I. ab Temperatur normal, Befinden bis auf Erbrechen gut.

Blutbefund vom 21. I. Nachmittags bis 25. I.: Basophile Körnung, starke Polychromatophilie, keine Parasiten. 25. I. Fleischl: 42 Procent.

28. I. Nur noch Polychrom. 29. I. Abreise nach Europa. (Fig. 10.)

Bei allen Kranken dieser Gruppe, d. h. bei allen, die ich überhaupt vor Ausbruch der Hämoglobinurie untersuchen konnte, ist ausnahmslos Malaria durch Parasitenbefund nachgewiesen, bei 27. allerdings zuletzt 5 Tage vor dem Schwarzwasserfieber, bei 35. nicht vor dem ersten, sondern nur vor dem 4 Tage später erfolgenden zweiten Anfall. Aber wer die Malaria kennt, wird sich kaum versucht fühlen, anzunehmen, dass sie bei 27. durch ein paar Gaben Methylenblau und 0·25 Chinin schon beseitigt gewesen sei, oder dass es sich bei dem zweiten Anfall in 35. um eine ganz frische Infection gehandelt habe, die nicht auch schon 4 Tage vorher den Zustand beherrscht hätte. Wir dürfen überhaupt nie vergessen, was d. h. wie wenig der negative Ausfall einer Untersuchung auf Parasiten eigentlich beweist. Wem von uns, denen eine durch Jahre hindurch täglich so und so oft sich wiederholende Arbeit doch wohl eine gewisse Uebung verschafft haben muss, ist es nicht mehr als ein Mal begegnet, dass er eben im Begriff, ein lange vergeblich durchsuchtes Präparat wegzulegen, doch noch den einen oder anderen Parasiten findet? Wie lange Malaria latent bestehen kann, wissen wir noch nicht. Jedenfalls recht lange. Und eine andere Erklärung lassen Recidive, die nach grossen Intervallen unter eine Neuinfection ausschliessenden Verhältnissen auftreten, doch nicht zu, als dass eben das Blut während des ganzen Intervalles doch noch Parasiten enthalten hat, die nur aus noch unbekannten Gründen keine Erscheinungen machten und sich eventuell auch, aus ebenfalls noch nicht bekannten Ursachen, dem Nachweis entzogen. Ein Beispiel für viele:

N., Arzt. Seit Anfang 1898 in Ostafrika. Nach der ersten Erkrankung (Juli 1898) 3 bis 4 Monate hindurch Halbmonde. Später noch mehrere Erkrankungen, stets gleichfalls Tropica, letzte im Januar 1900. Nach jedem Mal unregelmässiger, im Ganzen nicht reichlicher Chiningebrauch. Seit der im März 1900 in gutem Gesundheitszustand erfolgten Abreise kein Chinin mehr. Directe Seereise bis Deutschland, dort nicht in Malariagegenden aufgehalten. Dauernd vorzügliche Gesundheit bis Ende Juli 1900. Dann nach 2 Tage dauernden Vorboten ein aus äusseren Gründen (Landaufenthalt) nicht mikroskopisch untersuchter, klinisch aber vollkommen typischer leichter Tropicaanfall von etwa 36 stündiger Dauer. Nach seinem Ablauf sofort Chinin, das noch mehrere Wochen genommen wird. Geringe Milzvergrösserung, die vorher nicht bestanden hatte, nach einigen Tagen nachgewiesen. Nächste Erkrankung erst ein Jahr später in Afrika (erwiesene Neuinfection).

Wenn wir unter solchen Umständen noch mit dem Vorhandensein von Malaria zu rechnen haben, so müssen wir das wohl erst recht in Fällen, wo sie wie bei Koch's Nr. 13, 14, Kleine's Nr. 14 vor kurzer Zeit noch positiv nachgewiesen ist.

Dass Malariaparasiten „bei Schwarzwasserfieber" oft vermisst werden, bedeutet an und für sich ebenso wenig wie jeder negative Befund, noch weniger aber gegenüber der geschlossenen Reihe von positiven Befunden in den vor seinem Ausbruch untersuchten Fällen. Wo sie übrigens bei oder bald nach dem Ausbruch fehlen und wo Chinin in voller Dosis gegeben war, da dürfen wir auch nicht übersehen, dass dieses selbe Chinin, welches das Schwarzwasserfieber hervorrief, doch auch für die Parasiten nichts weniger als gleichgültig gewesen sein wird. Allerdings verschwinden sie zweifellos bei Schwarzwasserfieber in der Regel rascher aus dem peripheren Blut, als bei einer unter Chininbehandlung normal verlaufenden Malaria. Unter den sechs Fällen der Gruppe I mit positivem Befund sind nur zwei, in denen die Parasiten 24 bis 48 Stunden nach der Chinineinnahme noch aufzufinden waren. Einmal verschwanden sie zunächst überhaupt nicht, sondern erst nach Wochen unter Methylenblaubehandlung. Und nur bei zwei von den 10 Kranken, bei denen das Schwarzwasserfieber unter meinen Augen auftrat, waren die Parasiten 24 Stunden nach der Chininverabfolgung noch nachzuweisen. Zum Vergleich mögen die Resultate dienen, die nur über ein Jahr lang fortgesetzte Untersuchungen speciell in dieser Richtung bei allen klinisch behandelten europäischen Malariakranken unter regelmässiger Anwendung einer zuverlässigen Chromatinfärbung ergeben haben. Berücksichtigt wurden nur solche Chiningaben, von denen überhaupt eine kräftige Wirkung erwartet werden konnte. Einige Angaben darüber sind vielleicht schon im Hinblick auf die relativ grosse Zahl der unter meiner Behandlung aufgetretenen Hämoglobinurien nicht überflüssig.[1] Bei der Bestimmung des Zeitpunktes für die erste Chiningabe ist mir in erster Linie immer der Blutbefund, nicht die Temperatur maassgebend gewesen, seitdem ich vor Jahren im Anfang meiner hiesigen Thätigkeit einen soporösen Kranken, der bei hoher Temperatur erwachsene Tropicaparasiten neben jüngeren aufwies, nach meiner späteren Ueberzeugung dadurch verloren habe, dass ich auf den Temperaturabfall warten zu müssen glaubte. Meist wurde, wenn die Magenfunctionen nicht oder nur wenig gestört waren, das Chin (hydrochlor.) — in der Regel zu 1·0 — per os gegeben und zwar in Gestalt unserer leicht zerfallenden Tabletten oder in Pulverform, in beiden Fällen unter gleichzeitiger Salzsäureverabfolgung,

---

[1] Es bedarf kaum der Erwähnung, dass dieser Umstand mich zu einer sehr ernsten und eingehenden Kritik meines Verhaltens führen musste. Aber ich glaube kaum, dass ich bezüglich der Chininverabfolgung gegen anerkannte Regeln verstossen habe. Nur bezüglich Nr. 1 mache ich mir den Vorwurf, zu zaghaft mit Chinin vorgegangen zu sein; freilich wird Jeder verstehen, wie sehr ich einen neuen Schwarzwasserfieberanfall fürchten musste, den die herabgekommene Kranke wohl kaum überstanden hätte.

oder aber in 10 procent. salzsaurer Lösung. Zu den, meist intramusculären, Injectionen wurde seit etwa einem Jahre eine von Vitali und Galignani[1] angegebene Lösung benutzt; Chinindosis 0·5—1·0. In der Regel folgte die zweite Chiningabe nach 24 Stunden, manchmal früher, nicht selten auch erst später. Es würde zu weit führen, die Resultate im Einzelnen wiederzugeben. Im Allgemeinen hat sich gezeigt, dass in der überwiegenden Mehrzahl der Fälle, meist handelte es sich natürlich um Tropica, 24 Stunden, sehr oft 48 Stunden nach der ersten Chiningabe, nicht selten sogar noch später die Parasiten wenn auch in geringerer Zahl, oft nur ganz vereinzelt und morphologisch verändert noch nachzuweisen sind. Und zwar zuweilen auch da, wo die prompteste Beseitigung des Fiebers schon durch die erste Chiningabe diese als eine im gewöhnlichen Sinne „wirksame“ erkennen liess. Durchgreifende und constante Unterschiede in der Wirkung bei den verschiedenen Applicationsarten habe ich nicht feststellen können; im Ganzen aber doch den Eindruck gewonnen, dass die Darreichung per os, wo sie möglich ist, den Vorzug verdient. Ob die intramusculäre Injection der subcutanen überlegen ist, muss ich dahingestellt sein lassen; wiederholt schien es mir, als ob der ersteren eine promptere Wirkung zukäme, doch liess sie mich, wenn weniger als 1·0 injicirt wurde, eine solche auch öfter vermissen. Alles in Allem scheinen unsere bisherigen Erfahrungen in dieser Richtung im Einklang zu stehen mit den Ergebnissen der von Kleine (10) an Gesunden angestellten Untersuchungen über Chininresorption. Die „Dauerwirkung“ der subcutanen Injection zeigte sich mir besonders deutlich bei einigen Fällen von Tertiana duplex, wo eine einmalige Gabe von 0·5 Chinin hinreichte, um im Laufe von etwa 2 × 24 Stunden Fieber und beide Parasitengenerationen verschwinden zu lassen. Uebrigens muss es nach Kleine's Untersuchungen fraglich erscheinen, ob die subcutane Application gerade bei zu Schwarzwasserfieber Disponirten den Vorzug verdient. Es steht fest, dass unter Umständen ausserordentlich geringe Chinindosen genügen können, um Schwarzwasserfieber auftreten zu lassen. Geschieht das bei subcutaner Anwendung im Beginne der Resorption, so muss theoretisch wenigstens die Gefahr nahe liegen, dass durch den erst allmählich zur Resorption kommenden Rest des „Chinindépôts“ der Blutzerfall unterhalten oder immer von Neuem wieder angefacht werden kann.

Dass Schwarzwasserfieber nicht an eine bestimmte Art von Malaria gebunden ist, ist längst bekannt. Es ist deshalb ohne Bedeutung, dass

---

[1] Cit. bei Mannaberg, *Die Malariakrankheiten*. Nach M. soll 1 ccm der aus Chin. hydrochl. 10·0, Acid. hydrochl. dil. 2·5, Aq. dest. 7·5 bestehenden Lösung 0·73 Chinin enthalten; nach meinen Messungen sind es nur 0·55.

die hier ziemlich seltene Quartana bei meinen 35 Schwarzwasserfieberkranken völlig fehlt und Tertiana verhältnissmässig oft vertreten ist. Wohl aber ist es in einer anderen Hinsicht erwähnenswerth, dass in $^6/_7$ aller von der Bahnstrecke stammenden Tertianafälle Tertiana duplex vorlag, bei allen Tertianafällen überhaupt jedoch nur in $^2/_3$.[1] Wenn wir im Allgemeinen eine Infection durch mehrere Parasitengenerationen, die ich auch für Tropica zugebe, die sich aber bei dieser sowohl im Parasitenbefund wie in der Temperaturcurve fast nie so scharf markirt wie bei Tertiana (und natürlich auch Quartana), als die schwerere anzusehen berechtigt sind, so können diese Zahlen nur bestätigen, dass in der That die Anwohner der Bahnstrecke, die ein so grosses Contingent zu meinen Schwarzwasserfieberkranken stellten, in höherem Grade unter Malaria zu leiden gehabt haben, als die Stadtbewohner.

Die Vertheilung der bei Europäern klinisch behandelten Malariafälle und der Schwarzwasserfieberfälle auf die einzelnen Monate der Berichtszeit zeigt Fig. 11. Selbstverständlich sind meine Zahlen viel zu klein, um graphisch wirken zu können, aber es sind doch Beziehungen zwischen den Curven nicht zu verkennen. Besonders auffällig ist, dass unter den 7 Fällen vom August 1901 sich 5 im Krankenhause entstandene befinden, dass mit anderen Worten die Hälfte aller unter meiner Behandlung zum Ausbruch gekommenen Hämoglobinurieen sich auf den Monat zusammen-

---

[1] Ueber die Verbreitung der einzelnen Malariaarten in Deutsch-Ostafrika liegen zahlenmässige Angaben meines Wissens nur von R. Koch vor (Koch, Aerztliche Beobachtungen u. s. w.), der unter 72 Fällen 63 Mal Tropica, 7 Mal (einschliesslich zweier Combinationen mit Tropica 9 Mal) Tertiana, 1 Mal Quartana und 1 Mal, bei einem Goanesen, als „irreguläre" bezeichnete und nach Koch's späteren Veröffentlichungen wohl der Tropica zuzurechnende Malaria fand. Das ergiebt für Tropica 88·8 Procent, Tertiana 9·7 (12·5) Procent, Quartana 1·4 Procent. In Tanga fand ich bei einem etwas grösseren, sich auf $1^1/_4$ Jahr vertheilenden Materiale für Tropica 82 Procent, Tertiana 13·6 (einschl. Combinationen 15·3) Procent, Quartana 2·7 (3·2) Procent, Combinationen 1·7 Procent. Also im Ganzen eine geringe Verschiebung zu Ungunsten der Tropica. Etwas grösser und zwar lediglich zu Gunsten der Tertiana wird sie bei alleiniger Berücksichtigung der Kranken, für die mit grösster Wahrscheinlichkeit Infection der Bahnstrecke angenommen werden konnte, nämlich Tropica 78·5 Procent, Tertiana 20 Procent, Combinationen 1·4 Procent. Parasiten, die — wenigstens bei mehr als einmaliger Untersuchung — nicht mit aller Sicherheit als zu einer der drei Arten gehörig zu erkennen gewesen wären, habe auch ich bei Europäern nie gesehen. Bei Eingeborenen können sexuale Formen Schwierigkeiten machen. Wenn überall, wo Malariablut mikroskopirt wird, gefärbte Trockenpräparate [vgl. Koch (11)] verwandt würden, die bei jedem Parasiten beliebigen Alters u. s. w. die Charakteristica (Chromatin, Tüpfelung u. s. w.) scharf hervortreten lassen, so würden, glaube ich, die mehr oder weniger mysteriösen Angaben, denen man in der Litteratur noch hier und da begegnet, bald verschwinden.

drängt, in dem die meisten Malariafälle zur Beobachtung kamen, obwohl ich sonst oft dreister mit Chinin vorgegangen bin als gerade damals, und dass ferner bei 4 von diesen 5 Kranken durchaus kein Anlass vorlag, Disposition zu Schwarzwasserfieber anzunehmen.

Das Auftreten der Hämoglobinurie erfolgte auch bei meinen Kranken der Gruppe II mit einer einzigen Ausnahme so unverkennbar in Folge der Chinindarreichung, dass jede Annahme eines zufälligen Zusammentreffens absolut ausgeschlossen ist. Ausser den beiden direct gegen die Parasiten gerichteten Medicamenten (Chinin und Methylenblau) ist vor Auftreten des Schwarzwasserfiebers nur verabfolgt worden in drei Fällen

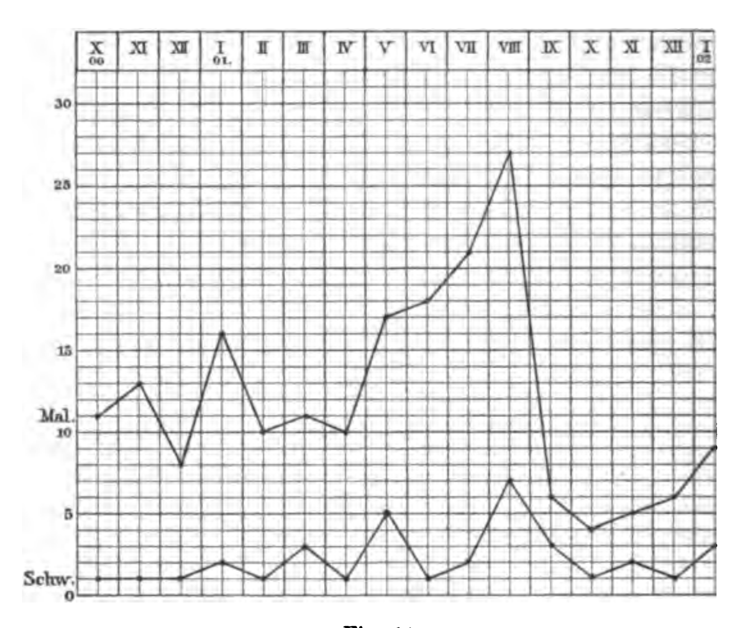


Fig. 11.

Calomel 0·3, ein Mal (bei 30) Antipyrin etwa 0·3. Die Zeit, innerhalb deren die Erscheinungen des Blutzerfalls der Chinindarreichung folgten, schwankt zwischen $1^1/_2$ und etwa 9 Stunden. Die Menge des Chinins scheint auch hier nicht von Bedeutung gewesen zu sein, die Gaben bewegen sich zwischen 0·1 und 1·0, und ebenso wenig wie für die Parasitenbeeinflussung konnte bezüglich der Hervorrufung der Hämoglobinurie ein constanter Unterschied in der Wirkung des Chinins bei den verschiedenen Applicationsarten mit Sicherheit festgestellt werden.

Die erwähnte Ausnahme ist Fall 30, in dem offenbar nichts Anderes als das Methylenblau die Rolle des Chinins gespielt haben kann. Und

zwar erst dann, als von den mehrere Tage hindurch gut vertragenen kleinen Dosen wegen ihrer Unwirksamkeit gegen die Infection zu höheren gegriffen wurde. Also genau dieselbe Erscheinung, die bei Chinin so oft beobachtet wird. Es ist übrigens nicht uninteressant, dass mir bei einer früheren Erkrankung (Tropica) desselben Patienten, bei der es nicht zur Hämoglobinurie kam, eine gewisse Steilheit der Curve aufgefallen war, die ohne Blutbefund eher an eine Tertiana duplex als an Tropica hätte denken lassen.

Besondere Aufmerksamkeit verdienen die Fälle, in denen Schüttelfrost und Fieber, oder nur der Frost fehlten, in denen also nur die regelmässige Urinuntersuchung das „Schwarzwasserfieber" erkennen liess. Sie gestatten die Vermuthung, dass leichte Anfälle von Schwarzwasserfieber ausserhalb des Krankenhauses häufiger vorkommen, aber sich der Beobachtung von Seiten des Kranken nicht selten entziehen.

Beziehungen der Polychromatophilie und basophilen Körnung speciell zum Schwarzwasserfieber etwa in dem Sinne, dass sie dabei mit besonderer Vorliebe aufträten, oder dass ihr Vorhandensein einen Schluss auf bestehende Disposition gestattete, konnte ich nicht auffinden. Aber beide Erscheinungen sind bei Malaria überhaupt ein so häufiger fast regelmässiger Befund, dass sie beim Fehlen von Parasiten da, wo andere Ursachen für eine derartige Blutveränderung nicht aufzufinden sind, geradezu die Diagnose auf Malaria zu stellen erlauben.[1] Bei Europäern, die überhaupt noch keine Malaria acquirirt haben, sah ich sie nie. Am sichersten kann man bei verschleppten Infectionen, z. B. auch bei jenen leichteren aber oft lange anhaltenden Störungen des Wohlbefindens, die man schon im Hinblick auf ihre leichte Behebung durch Chinin mit einigem Recht als latente Malaria ansprechen darf, darauf rechnen, sie anzutreffen; sie kommen aber auch bei frischen Infectionen und selbst bei den allerersten häufig genug vor. Die Polychromatophilie kann wohl als ein Ausdruck regenerativer Vorgänge betrachtet werden, wenn man nicht etwa die kernlosen und kernhaltigen Megaloblasten, die denselben Farbenton zeigen,

---

[1] Auch bei den zum Zwecke der Malariabekämpfung in Tanga (die ich gleichzeitig und im Einvernehmen mit der dazu entsandten, bisher in Dar-es-Salaam thätigen Expedition im vorigen Jahre in Angriff genommen hatte, nach kurzer Zeit aber aus äusseren Gründen aufgeben musste) ausgeführten Massenuntersuchungen von Eingeborenen fand sich Polychromatophilie und basophile Körnung so häufig neben Parasiten, dass ich bald dazu kam, auch diejenigen, die bei der einmaligen Untersuchung nur jene Veränderungen aufwiesen, zu den „Inficirten" zu rechnen. Aehnlich erging es nach persönlicher Mittheilung Ollwig in Dar-es-Salaam. Freilich darf man nie die unter den Eingeborenen nach meinen Erfahrungen in Tanga wenigstens recht verbreitete Anchylostoma-Anämie ausser Acht lassen, bei der sich polychromatophile Blutkörperchen oft in grosser Anzahl finden.

als Degenerationserscheinungen auffassen will. Welche Bewandtniss es mit der basophilen Körnung hat, die sich sowohl in polychromatisch wie in orthochromatisch gefärbten Erythrocyten findet und bei demselben Kranken alle Stufen von feiner Punktirung bis zum Auftreten grober Körner durchlaufen kann, ist ebenfalls zweifelhaft; am plausibelsten scheint mir die Annahme, dass es sich um Veränderungen des Hämoglobins handelt, die unter Toxinwirkung zu Stande kommen.

Wie die besondere Disposition, die wir annehmen müssen, entsteht, wissen wir auch heute noch nicht — nur soviel kann als sicher hingestellt werden, dass die Malaria die Hauptrolle dabei spielt — und ebenso wenig sind wir nach meinen Erfahrungen im Stande, die bestehende Disposition zu erkennen. Vielleicht sind systematische Untersuchungen bei Eingeborenen geeignet, Aufschlüsse über die Frage der Disposition zu gewähren. Wir gehen wohl nicht fehl, wenn wir den Umstand, dass Schwarzwasserfieber bei Eingeborenen nicht beobachtet wird, mit ihrer mehr oder weniger vollständigen Immunität gegen Malaria in Zusammenhang bringen. Es wird zwar hier und da, so von Ziemann (6) erwähnt, dass Schwarzwasserfieber bei Eingeborenen vorkomme, aber die Mittheilung einer objectiven Feststellung vermisse ich. Wo ich bisher bei Eingeborenen bluthaltigen Urin sah, handelte es sich um Hämatochylurie in Folge von Filaria- oder um Hämaturie in Folge von Bilharzia-Infection.

Von der Behandlung habe ich, weil sie wohl kaum von der allgemein üblichen abwich, nichts erwähnt, abgesehen von der Kochsalzinfusion, von der ich mir übrigens mehr versprochen hatte, als sie zu leisten schien. Mit der Anwendung von Excitantien wurde nicht erst gewartet, bis Zeichen von Herzschwäche auftraten oder beginnende Verlegung der Harnwege eine Erhöhung der vis a tergo wünschenswerth erscheinen liess.

Wer meinen Ausführungen gefolgt ist, wird verstehen, dass die Thatsachen mich dazu führen mussten, die Frage, ob das Vorliegen einer Malariainfection eine nothwendige Voraussetzung für das Zustandekommen von Schwarzwasserfieber darstellt, zu bejahen. Wir können sogar weiter gehen und sagen die einzige, die als unerlässlich betrachtet werden muss. Ich darf noch ein Mal den Gedankengang kurz zusammenfassen:

1. Zur Erklärung des Schwarzwasserfiebers sind hauptsächlich herangezogen worden: Malaria, klimatische Einflüsse bestimmter Länder, Chinin.

2. Schwarzwasserfieber ist nie bei den Bewohnern malariafreier Länder beobachtet worden.

3. Es ist nicht an bestimmte Klimate gebunden (Otto).

4. In solchen Malarialändern, in denen es ständig vorkommt, fallen Häufungen der Schwarzwasserfiebererkrankungen mit Häufungen der Malariaerkrankungen zeitlich zusammen.

5. Bei allen vor Ausbruch des Schwarzwasserfiebers ausreichend beobachteten Kranken ist Malaria nachzuweisen.

6. Die bisherigen objectiven Feststellungen haben stets die unmöglich zufällige Betheiligung eines Momentes erkennen lassen, das mit der Malaria an sich nichts zu thun hat.

7. Als Repräsentant dieses „fremden Momentes" ist fast immer das Chinin gefunden worden.

8. Es ist aber nachgewiesen, dass das „fremde Moment" auch durch andere Medicamente repräsentirt werden kann.

9. Deshalb kann dem Chinin als solchem eine wesentliche Bedeutung nicht zukommen.

10. Vielmehr muss die Häufigkeit, mit der das „fremde Moment" im Chinin gefunden wird, darauf zurückgeführt worden, dass kein anderes Medicament in annähernd demselben Umfang bei Malaria zur Anwendung kommt wie Chinin.

11. Der einzige im Grossen wie im Einzelnen constante Factor ist demnach die Malaria.

12. Nach alledem muss das Schwarzwasserfieber bis auf Weiteres als das Resultat einer Zusammenwirkung von Malaria und einem anderen Moment betrachtet werden, bei der aber der Malaria als dem einzigen constanten Factor die Hauptrolle zufallen muss.

Das ist alles, was meines Erachtens gegenwärtig behauptet werden kann und muss. Damit ist freilich über das Wesen des Schwarzwasserfiebers noch nichts gesagt, und ich halte es auch heute noch gar nicht für angängig, irgend eine Theorie mit dem Anspruch auf Gültigkeit aufzustellen. Aber Betrachtungen darüber sind wir jedenfalls anzustellen berechtigt, ob die eine oder andere Theorie überhaupt möglich oder wahrscheinlich ist.

Es kann noch fraglich erscheinen, ob, ganz abgesehen von Chinin, überhaupt ein medicamentös-toxischer Reiz, ob überhaupt die Mitwirkung eines fremden, nicht im Wesen der Malaria liegenden Momentes, d. i. eine Veranlassung oder Gelegenheitsursache, unbedingt erforderlich ist, um Schwarzwasserfieber auftreten zu lassen. Soviel hier und da in der Litteratur auf die Angaben der Kranken gegeben zu werden scheint, die Ableugnung vorgängigen Chiningebrauchs hat sich der gleichen Beachtung nicht zu erfreuen gehabt. Oft gewiss verdientermaassen nicht. Und doch wird es nicht mir allein begegnet sein, dass zuweilen Jemand, an dessen Einsicht und Zuverlässigkeit zu zweifeln nicht der geringste Grund vorliegt, auf das Bestimmteste versichert, er habe ein Mal oder sogar mehrmals Schwarzwasserfieber bekommen, ohne dass er Chinin oder ein anderes Medicament genommen oder eine besondere Schädlichkeit erlitten gehabt

hätte. Beweisen können solche Fälle eben so wenig wie alle, in denen wir überhaupt auf Angaben angewiesen sind. Aber unsere Aufmerksamkeit dürfen und müssen sie erregen, um so mehr als auch einzelne objective aber noch nicht vollständige Beobachtungen (vergl. Fall 23) geeignet sind, Zweifel an der Nothwendigkeit einer Gelegenheitsursache zu erwecken, und weil — im Texasfieber des Rindes — eine Malaria existirt, bei der anscheinend ohne jede Gelegenheitsursache häufig Hämoglobinurie auftritt.

Wir pflegen im Allgemeinen die Ursache dafür, dass irgend eine Infectionskrankheit das eine Mal leichter, das andere Mal schwerer verläuft, nicht in Einflüssen zu suchen, die mit dem Wesen eben dieser Infection nichts zu thun haben, sondern begnügen uns gewöhnlich damit, den schwereren Verlauf ceteris paribus der Invasion besonders zahlreicher oder besonders virulenter Erreger zuzuschreiben. Von vornherein ist nicht einzusehen, weshalb bei der Malaria die täglich wahrzunehmenden Unterschiede in der Intensität der Erscheinungen nicht ebenfalls auf Verschiedenheiten in der Zahl oder in den das Blut und bestimmte Organe direct schädigenden oder in Mitleidenschaft ziehenden Eigenschaften der Parasiten zurückzuführen sein sollten. „Schwarzwasserfieber"[1] ist ja im Grunde nichts als ein Zerfall rother Blutkörperchen, der zu Hämoglobinämie so hohen Grades führt, dass die Thätigkeit der Leber zur Umwandlung des Hämoglobins im Gallenbestandtheile (vgl. Ponfick cit. bei Koch) nicht mehr ausreicht und die überschüssige Menge als solches oder als Methämoglobin durch die Nieren ausgeschieden werden muss. Es würde sich also zunächst um die Frage handeln, ob eine zu Hämoglobinämie

[1] Ich habe die landläufigen Ausdrücke „Schwarzwasserfieber" und „Hämoglobinurie" gebraucht, obwohl ich sie, die uns nur Symptome oder ein Symptom nennen, von dem zu Grunde liegenden Process aber gar nichts sagen, für unglücklich gewählt halte. So lange wir nicht völlig klar sehen, ist es natürlich auch nicht möglich, eine ganz präcise Bezeichnung zu schaffen. Immerhin wäre etwa „Hämocytolyse (oder Hämolyse) bei Malaria" schon correcter und doch völlig frei von Präjudicationen. Mir persönlich würde es auch nicht widerstreben, kurzweg von „Malaria-Hämolyse" zu sprechen. „Malaria" ist freilich auch incorrect (das englische „Mückenfieber" ist schon besser, befriedigt mich aber auch nicht), indessen wohl zu fest eingebürgert, und die Entstehung des Namens auch wenigstens verständlich, insofern als ihr eine der alten, jetzt freilich als irrig erwiesenen ätiologischen Anschauungen zu Grunde liegt; mit demselben Recht hätte „Malacqua" gewählt werden können. Viel befremdlicher ist es, um das nebenbei zu erwähnen, dass die Bezeichnungen Tertiana und Quartana in dem üblichen Sinne sich einbürgern konnten, die lediglich auf dem logischen Fehler beruhen, dass der Anfallstag zugleich als erster und als dritter bezw. vierter, also doppelt gezählt wird. De facto ist doch das, was wir Tertiana nennen, eine Secundana und was wir Quartana nennen, eine Tertiana. Der gleiche Fehler scheint zuweilen da gemacht zu werden, wo es sich darum handelt, den „Chinintag" als den so und so vielten zu bezeichnen.

beliebig geringen Grades führende Hämocytolyse der Malaria an sich zukommt. Bei dem Mangel an einschlägiger Litteratur vermag ich nicht festzustellen, ob das erwiesen ist oder nicht. Undenkbar ist es jedenfalls nicht. Die durch Parasiten occupirten Erythrocyten gehen doch zweifellos zu Grunde, wahrscheinlich auch noch andere, nur durch Toxine geschädigte, zu denen möglicher Weise die gekörnten gehören könnten. Das Hämoglobin der inficirt gewesenen Blutkörperchen, soweit es nicht die Parasiten verbraucht und in ihr Pigment umgewandelt haben, und das der nur „erkrankt" gewesenen muss irgendwo bleiben. Nach (Grawitz (12) giebt es zwei Möglichkeiten bei der Hämocytolyse. Entweder zerfallen die rothen Blutkörperchen in einzelne Bröckel, die als solche im Blute kreisen. Das ist bei der Malaria, wie die mikroskopische Untersuchung lehrt, nicht der Fall. Dann bliebe nur die andere: Das Hämoglobin trennt sich vom Stroma und circulirt gelöst im Blute, von dem es der Leber zur weiteren Verarbeitung zugeführt wird. Grawitz nennt dann auch unter den Ursachen der Hämoglobinämie direct die Anwesenheit von Malariaparasiten. Ist aber einmal zugegeben, dass eine derartige Dissolution rother Blutkörperchen durch die Malariaparasiten oder von ihnen ausgehende Giftwirkungen zu Stande kommt, also eine Malariaerscheinung ist, so müssen wir auch zugeben, dass diese Erscheinung ebenso gut wie andere Erscheinungen bei anderen Infectionskrankheiten je nach der Intensität der Infection verschieden hohe Grade erreichen kann, die hier beispielsweise im Auftreten von Icterus, Gallenfarbstoffgehalt des Urins, Lebervergrösserung ihren Ausdruck finden. Und sollten wir dann wirklich annehmen, dass nur gerade der eine Grad, bei dem die Thätigkeit der Leber nicht mehr genügt, d. h. Hämoglobinurie auftreten muss, nicht erreicht werden könnte? Das wäre eine vollkommen willkürliche Errichtung einer Schranke. Sobald feststeht, dass Erythrocytolyse mit consecutiver Hämoglobinämie zum Wesen der Malariainfection gehört, wäre demnach die Folgerung möglich, dass Schwarzwasserfieber nichts Anderes zu sein braucht, als ein auf Grund höherer Intensität der Infection erreichter höherer Grad jener Erythrocytolyse. Dann würden wir dem Chinin und anderen Medicamenten, deren zweifellosen Einfluss keine Ueberlegung je mehr ausser Acht lassen darf, nur noch die Fähigkeit zuschreiben dürfen, Steigerungen der „Malaria-Hämocytolyse" zu unterstützen, zu begünstigen, nicht aber die Fähigkeit, eine Hämocytolyse bei Malaria überhaupt erst „hervorzurufen", zu „veranlassen" oder „auszulösen".

Kehren wir zum Texasfieber zurück. Hier muss die ohne nachweisbare äussere Einflüsse so häufig in Hämoglobinurie sich documentirende Hämocytolyse doch gewiss als durch die Infection verursacht betrachtet

werden. Und bei dieser Malaria ist sogar nachgewiesen, und zwar von Koch (3), dass das Auftreten der Hämoglobinurie in geradem Verhältnisse zur Zahl der Blutparasiten steht. Koch sagt weiter: „Wenn die Krankheit einen milden Verlauf nahm und nur wenige Parasiten im Blute zu finden waren, dann fehlte die Hämoglobinurie vollständig; sie trat erst auf, wenn die Zahl der Parasiten reichlicher und der Krankheitsverlauf acut wurde. Die intensivste Hämoglobinurie habe ich beim Texasfieber in ganz stürmisch verlaufenden Fällen mit zahllosen Blutparasiten gesehen.“ Da hätten wir also ein Beispiel für die mit der Intensität der Infection, ohne Mitwirkung eines fremden Momentes, zunehmende Steigerung einer dieser Infection zukommenden Erscheinung, nämlich der Hämoglobinurie, genauer Hämocytolyse. Koch sah ausserdem gerade in den ausgeprägtesten Fällen „ganze Scharen von Parasiten frei in der Blutflüssigkeit“ und schliesst daraus wohl mit vollem Recht auf den Untergang der von ihnen besetzt gewesenen Blutkörperchen. Darnach würden bei der Malaria des Rindes thatsächlich die Verhältnisse vorliegen, die oben für die Malaria des Menschen angenommen wurden: Zugrundegehen der Erythrocyten in Folge der Invasion von Parasiten, Auflösung des Hämoglobins; der gesteigerten Intensität der Infection entsprechende Steigerung des Blutzerfalls und der consecutiven Hämoglobinämie bezw. Hämoglobinurie. Koch betont nun bekanntlich, dass eine solche Uebereinstimmung zwischen Zahl der Parasiten (Intensität der Infection) und Intensität der Hämoglobinurie bei Schwarzwasserfieber fehlt. Aber dem ist entgegen zu halten, dass die Zahl der Malariaparasiten auch häufig genug nicht im geringsten Einklang steht mit der Schwere der ganz allgemein und unbestritten als solche geltenden Malariaerscheinungen wie Fieber, Milzschwellung, Symptome von Seiten des Herzens, des Gehirns u. s. w. Wir finden oft nur wenige Parasiten bei einem Malariakranken mit den schwersten Erscheinungen, und zwar auch während der Intermission bei Tropica, während des Temperaturanstiegs bei Tertiana u. s. w., und oft sehr zahlreiche da, wo andere Erscheinungen fast völlig fehlen oder nur sehr wenig ausgesprochen sind. Woran das liegt, wissen wir nicht. Aber daraus folgern zu wollen, dass gerade bei Malaria der Erreger Zahl (die wir übrigens bei der üblichen Beschränkung der Untersuchung auf das periphere Blut gar nicht sicher beurtheilen können) oder Eigenschaften ohne erhebliche Bedeutung seien für die Schwere der Erscheinungen, scheint mir nicht gerechtfertigt, weil unseren sonstigen Anschauungen über Infectionskrankheiten widersprechend. Eine bis in's Kleinste gehende Uebereinstimmung zwischen der Malaria des Menschen und der des Rindes dürften wir nach den Erfahrungen bei Thierversuchen selbst dann nicht erwarten, wenn es sich um denselben Erreger handelte, um so weniger dürfen wir es in

Wirklichkeit, da die Erreger verschieden, wenn auch ähnlich sind. Aber wir haben uns noch stets für berechtigt gehalten, Einzelnes, was für die eine Species noch nicht erwiesen ist, einstweilen durch bei einer anderen gefundene Analoga zu ersetzen. Wer zweifelt daran, dass unsere heutige Anschauung von der Entwickelung der Malariaparasiten des Menschen im Grossen und Ganzen richtig ist, obwohl wir, um den Ring zu schliessen noch Proteosoma und Halteridium zu Hülfe nehmen müssen? Und was Koch (11) vom Studium der Malariaparasiten sagt: „Alles was an ersteren (denen der Malaria von Thieren) gefunden wird, gilt in analoger Weise auch für die letzteren (die des Menschen)“, das darf wohl auch auf die Malariaerscheinungen übertragen werden.

Also theoretisch scheint mir die Zurückführung der manifesten Hämocytolyse, die wir Schwarzwasserfieber nennen, auf die Malariainfection allein sehr wohl möglich. Aber als gewiss oder auch nur wahrscheinlich kann ein derartiger Zusammenhang nicht betrachtet werden, solange das missing link nicht gefunden, d. h. der einwandsfreie Nachweis eines Falles, in dem Schwarzwasserfieber zweifellos ohne Mitwirkung eines anderen Factors nur auf Grund von Malaria zu Stande gekommen ist, nicht erbracht worden ist.

Wenden wir uns nun zu der Intoxicationstheorie. Die Annahme, dass es sich um eine reine Chininintoxication handeln könne, wird nicht nur widerlegt durch die Thatsache, dass das Chinin durch andere Medicamente vertreten werden kann, sondern ist von vornherein nicht möglich, da dem Chinin an sich eine giftige, speciell hämolytische Wirkung gar nicht zukommt. Aber eine solche Behauptung ist meines Wissens auch gar nicht aufgestellt worden. Murri (13) spricht von der Chininintoxication als einer Thatsache, „die ausser mit der gleichzeitig vorhandenen Malariainfection auch noch mit den Folgezuständen einer seit langem erloschenen Malaria zusammenhängt.“ Und Koch (3) hat auf die reinen toxischen Hämoglobinurieen (genauer Hämocytolysen) des gemässigten Klimas, d. h. auf die Thatsache, dass es bestimmte Chemikalien giebt, die an und für sich Hämocytolyse verursachen können, wenn ich ihn recht verstehe nur zu dem Zweck hingewiesen, um seine Auffassung dieser Hämocytolyse (des Schwarzwasserfiebers) als eines Intoxicationszustandes überhaupt verständlich zu machen. Denn er hat gerade darauf aufmerksam gemacht, dass das Chinin eben nicht unter beliebigen Umständen hämolytisch wirke, und hat die Nothwendigkeit betont, die besonderen Verhältnisse, unter denen dem Chinin die toxische Wirkung zukomme, ausfindig zu machen; ihm selbst erschien als das Nächstliegende, sie in einer durch Combination von klimatischen Einflüssen und Malaria geschaffenen Disposition zu suchen. Aber Koch bestritt, dass Schwarzwasserfieber mit Malaria identisch, dass es ein auf der Infection mit Malariaparasiten be-

ruhender Process, oder dass es eine bestimmte Form der Malaria sei, und er hat dem gleichzeitigen Vorhandensein einer Malariainfection, dessen Häufigkeit er selbst zugab, nach meiner Auffassung damals keine irgendwie erhebliche Bedeutung beigelegt, jedenfalls nicht die, die ihm nach meiner Ueberzeugung zukommt oder auch nur diejenige, die aus den zwei Worten „bei Malariakranken“ am Schluss der cit. Arbeit von Kleine herausklingt. So wenigstens verstehe ich den Ausspruch von Koch, dass das Schwarzwasserfieber keine Malaria sei, dass es auch ganz unabhängig von Malaria vorkommen könne.

Die Thatsachen, denen übrigens trotz der Verschiedenheit in der Formulirung F. Plehn heute ebenso gut Rechnung trägt wie Kleine, zwingen, wie oben dargelegt wurde, vor der Hand dazu, bei allen weiteren Versuchen zur Erklärung des Schwarzwasserfiebers von dem Zusammentreffen des Malariavirus mit einem zweiten Factor auszugehen. Ich wähle absichtlich diese allgemeine Bezeichnung, weil wir eben von dem zweiten Moment bis jetzt nur das sicher wissen, dass es kein einheitliches ist. Von der vorher erörterten Möglichkeit, dass seine Betheiligung überhaupt nicht unbedingt nothwendig zu sein brauche, wollen wir absehen. Aber zugegeben, dass verschiedene Medicamente unter besonderen Bedingungen wirklich eine toxische (hämocytolytische) Wirkung entfalten können, die ihnen sonst abgeht, so muss es doch auffallen, dass eben diese besonderen Bedingungen für alle jene Medicamente in erster Linie nur in der Malaria zu liegen scheinen. Das allein muss schon darauf hinweisen, dass die eigentliche Ursache der Hämocytolyse in der Malaria zu suchen ist. Mir wenigstens erscheint die Annahme, dass sehr verschiedene Momente, und zwar immer nur bei ihrem Zusammentreffen mit einem ständigen, die gleiche Wirkung verursachen, gezwungener als die andere, dass die Ursache für den stets gleichen Effect auch stets die gleiche, in jenem einen constanten Moment liegende sei, die Wirkung derselben Ursache aber durch verschiedene Momente — vielleicht kommen nicht nur medicamentöse, sondern auch andere äussere Einflüsse in Betracht — sehr wohl begünstigt, unterstützt werden könne.

Es ist mir unwahrscheinlich, dass wir mit klinischer Beobachtung und theoretischer Erwägung allein zum Ziele kommen werden. Als einige der nächsten Aufgaben der Schwarzwasserfieberforschung möchte ich daher neben der sorgfältigen Beobachtung jeder unbeeinflussten und medicamentös beeinflussten Malariainfection, die ja auch unter primitiven Verhältnissen in den Tropen möglich ist und sich ausser auf den Temperaturverlauf und die Controle äusserer Einflüsse wenigstens auf regelmässige Blut- und Urinuntersuchungen, Zustand der Leber u. s. w. zu erstrecken hat, und besonderer Berücksichtigung der leichten und Uebergangsfälle, etwa folgende

bezeichnen, für deren Lösung zunächst natürlich vorwiegend Thiermalaria in Betracht käme:

1. Feststellung, ob Erythrocytolyse mit Hämoglobinämie regelmässig oder ausnahmsweise bei unbeeinflusster Malaria statthat oder nicht.

2. Wenn ja, ob sie durch Chinin und andere an sich nicht hämolytisch wirkende Chemikalien oder noch andere äussere Einflüsse gefördert wird, wenn nein, ob sie durch diese hervorgerufen werden kann.

3. Untersuchungen darüber, ob Malariaparasiten der gleichen Art unter verschiedenen Verhältnissen verschiedene Virulenz besitzen.

4. Versuche, die Virulenz dadurch zu beeinflussen, dass die Wirthe fortgesetzt unter bestimmten Temperatur- u. s. w. Verhältnissen gehalten werden. Prüfung der Sera der Zwischenwirthe, die durch Parasiten aus verschieden behandelten Wirthen inficirt sind.

5. Untersuchungen darüber, ob und aus welchen Gründen etwa in bestimmten Gefässprovinzen, z. B. der Leber, erhöhte locale Zerstörung von Erythrocyten stattfindet. (Gallensäuren?)

6. Besondere Untersuchungen in den angedeuteten und anderen Richtungen bei Texasfieber.

Muss auch die Frage nach dem Wesen des Schwarzwasserfiebers noch offen bleiben, so sind wir doch zum Glück in der Lage, die andere, wie wir uns ihm gegenüber zu verhalten haben, jetzt schon mit einiger Sicherheit zu beantworten. Darüber, dass im Grossen die Bekämpfung des Schwarzwasserfiebers sich vollständig decken muss mit der Bekämpfung der Malaria, gleichgültig, auf welchem Wege diese erstrebt wird, kann natürlich gar kein Zweifel bestehen schon deshalb, weil Schwarzwasserfieber ganz ausschliesslich in Malarialändern zu Hause ist und nie auftritt, ohne dass Infection mit Malaria stattgefunden hätte. Aber das ist noch strittig, wie im Einzelnen der Malariainfection gegenüber am rationellsten zu verfahren und am sichersten das Zustandekommen von Schwarzwasserfieber zu verhüten ist. Die hiesigen Verhältnisse, im Besonderen die Beschaffenheit des überwiegenden Theiles meines Beobachtungsmaterials brachten es mit sich, dass ich bei den verschiedenen Versuchen kaum je sicher sein konnte, ob das den Einzelnen vorgeschriebene Chininverfahren ausserhalb des Krankenhauses wirklich und richtig durchgeführt worden ist. Deshalb und wegen der Kürze der Beobachtungszeit fehlt mir ein auf Thatsachen gegründetes Urtheil darüber, ob das besonders von A. und F. Plehn verfochtene Princip, die Infection durch Chinin nicht völlig zu verhüten oder zu beseitigen, sondern nur in Schranken zu halten, um Immunisirung zu Stande kommen zu lassen, richtig oder auch nur ungefährlich ist. Sollte es sich auf die Dauer bewähren, so wäre damit zweifellos viel gewonnen. Vorläufig aber möchte ich theoretisch den

Standpunkt einnehmen, dass der Europäer, der überhaupt nur für kurze Zeit sich in einer tropischen Malariagegend aufhält — das Gleiche gilt natürlich bei vielen Expeditionen für Solche, die hier zwar dauernd, aber an relativ gesunden Plätzen wohnen — gut daran thun wird, und derjenige, der an einem Platz sitzt, an dem notorisch Niemand von der Infection verschont bleibt, gezwungen ist, prophylaktisch Chinin zu nehmen und zwar volle Dosen in grösseren Zwischenräumen, jedoch an zwei auf einander folgenden Tagen. Aber es giebt, in Ostafrika wenigstens, genug Plätze und Gegenden, in denen unter den heutigen Verhältnissen der Europäer bei Befolgung der allergewöhnlichsten Vorsichtsmaassregeln Jahr und Tag von der Infection frei bleiben kann. Unter diesen Umständen dauernd Chinin zu nehmen, ist überflüssig und deshalb wegen der üblen Nebenwirkungen zu verwerfen. Es scheint mir vielmehr völlig ausreichend, aber auch nothwendig, nur die einzelne doch gelegentlich ein Mal zu Stande gekommene Infection gründlich zu beseitigen. Und das erreichen wir wohl am sichersten und ohne übergrosse Belästigung dadurch, das unmittelbar, nachdem der Anfall durch Chinin behoben ist, noch einige Tage lang täglich, während der nächsten 3 Monate an jedem 9. und 10. Tag 1·0 Chinin genommen wird. Aenderungen im Einzelnen können sich als nothwendig oder zweckmässig herausstellen; das Princip aber, das wir Koch verdanken, halte ich durchaus für richtig. Wo es zu Schwarzwasserfieber gekommen ist, müssen wir, darin trete ich Ollwig's mir aus persönlichen Mittheilungen bekannter Auffassung vollkommen bei, möglichst bald die Toleranz gegen volle Chinindosen zu erreichen suchen und dann weiter so verfahren, wie in der eben angegebenen Weise nach jeder Malariainfection. Ist die Toleranz in angemessener Zeit nicht zu erreichen, wie es zuweilen doch der Fall, so halte ich die vorübergehende oder dauernde Entfernung des Kranken aus dem verseuchten Gebiet für geboten.

F. Plehn (5) weist auf die sich neuerdings bemerkbar machende Chininscheu hin. Ich muss bestätigen, dass — hier wenigstens — unter den Laien eine geradezu gefährliche Unklarheit über die Schwarzwasserfiebergefahr und ihre Verhütung herrscht. Wir dürfen das wohl darauf zurückführen, dass die Aufsehen erregenden Mittheilungen von Koch vielfach missverstanden worden und in dieser Form in das grosse Publicum gedrungen sind; eine auch auf anderen Gebieten nichts weniger als seltene Erscheinung bei Auslassungen von hervorragender Stelle. Aber es muss mit aller Entschiedenheit betont werden, dass es vollkommen ungerechtfertigt und widersinnig ist, die Schuld daran dem Missverstandenen aufzubürden. Koch, der die Tropica richtig erkannt und Klarheit über die drei Malariaarten geschaffen hat, behält auch das Ver-

dienst, dass er völlig selbstständig die Beziehungen zwischen Chinin und Schwarzwasserfieber aufgefunden und als Erster die allgemeine Aufmerksamkeit auf sie gelenkt hat, zu welchen Resultaten auch immer wir schliesslich kommen mögen.

Jedoch die „Chininscheu" besteht, und ich glaube beinahe, darauf die Zunahme der Schwarzwasserfiebererkrankungen, die hier nicht zu verkennen ist, zurückführen zu müssen. Mir ist es in letzter Zeit wiederholt begegnet, dass Neuankömmlinge, die erst nach Wochen lang anhaltendem Fieber Behandlung suchten oder zufällig zur Beobachtung kamen, meine erstaunte Frage, weshalb sie denn kein Chinin genommen hätten, damit beantworteten, dass die Angst vor Schwarzwasserfieber sie abgehalten habe. Wenn es den Bemühungen der einzelnen Aerzte nicht gelingt, hier Wandel zu schaffen, könnten geradezu öffentliche und gemeinverständliche, von der Behörde ausgehende Belehrungen angebracht erscheinen.[1]

Nachtrag. Nach Abschluss der Arbeit geht mir der Bericht von Stephens und Christophers (14) zu, mit denen ich mich hinsichtlich der wichtigsten Punkte in erfreulichster Uebereinstimmung sehe. Wenn wir uns allgemein der Anschauung wieder nähern, dass das Schwarzwasserfieber im engsten Zusammenhang mit Malaria steht, und dass deshalb seine Ausbreitung zu energischerer Anwendung des Chinins drängt, so ist auch wohl der Schluss gestattet, dass in früheren Jahren — ich spreche von Deutschostafrika — Mancher seine Rettung dem ausgiebigen Chiningebrauch verdankt hat, nicht dem Chinin, das er während des Schwarzwasserfiebers, wohl aber dem, das er nach dessen Ablauf und bei Malaria überhaupt erhielt.

[1] Eine sehr gute Grundlage bieten die Ausführungen von Ruge (4) über den Werth richtig construirter Temperaturcurven.

Litteratur-Verzeichniss.

1. Steindel, *Die perniciöse Malaria in Deutsch-Ostafrika.* Leipzig 1894.
2. F. Plehn, *Die Kamerun-Küste.* Berlin 1898.
3. Koch, Ueber Schwarzwasserfieber (Hämoglobinurie). *Diese Zeitschrift.* Bd. XXX.
4. Ruge, *Einführung in das Studium der Malariakrankheiten.* Jena 1901.
5. F. Plehn, Ueber die prakt. Ergebnisse der neueren Malariaforschung u. s. w. *Deutsche med. Wochenschrift.* 1901. Nr. 46–49.
6. Ziemann, Ueber das Schwarzwasserfieber. *Ebenda.* 1900. Nr. 40.
7. Ruge, Untersuchungen über das deutsche Proteosoma. *Centralblatt für Bakteriologie.* 1901.
8. Otto, Ein in unseren Breiten erworbener Fall von Schwarzwasserfieber u.s.w. *Deutsche med. Wochenschrift.* 1902. Nr. 4.
9. Kleine, Ueber Schwarzwasserfieber. *Diese Zeitschrift.* Bd. XXXVIII.
10. Derselbe, Ueber die Resorption von Chininsalzen. *Ebenda.*
11. Koch, Ueber die Entwickelung der Malariaparasiten. *Ebenda.* Bd. XXXII.
12. Grawitz, *Klinische Pathologie des Blutes.* Berlin 1896.
13. Murri, Ueber Chininvergiftung. *Deutsche med. Wochenschrift.* 1896. Nr. 8/9.
14. Royal society, *Reports to the Malaria Committee.* London 1901.

[Aus dem hygienischen Institut zu Königsberg i. Pr.]
(Director: Prof. R. Pfeiffer.)

Beiträge zur Aktinomykoseforschung.[1]

Von

Dr. **Victor E. Mertens,**
ehem. Assistenten am Institut, z. Z. Volontärassistenten an der chirurgischen Universitätsklinik zu Breslau

(Hierzu Taf. I u. II.)

Culturversuche.

Es liegt auf der Hand, dass Versuche den Actinomyces zu cultiviren sofort nach seiner Entdeckung angestellt wurden. Trotzdem bedurfte es durch fast zwei Jahrzehnte fortgesetzter Bemühungen, um den Bann zu lösen, der scheinbar auf diesem Problem ruhte.

Im Jahre 1884 gelang es Oskar Israel (6) zum ersten Mal eine Reincultur von Actinomyces zu gewinnen und zwar auf schräg erstarrtem Rinderserum. Die Culturen gingen an in Gestalt eines sehr dünnen, sammetartig rauhen, leicht trocken aussehenden Rasens „um die Aussaat". Dieser Rasen wie auch die nach frühestens 14 Tagen erscheinenden kleinen Knötchen waren bei durchfallendem Lichte besonders deutlich zu erkennen und enthielten mikroskopisch Vegetationen, die mit den im Thierkörper vorkommenden völlig übereinstimmten. „Die bekannten keulenförmigen Mycelien" waren zum Theil „noch typisch centrifugal" angeordnet. Wachsthum in Bouillon war nicht zu erzielen.

[1] Vergl. die Vorläufige Mittheilung im *Centralblatt für Bakteriologie*, 1901, Bd. XXIX, Nr. 16, und *Deutsche med. Wochenschrift*, 1901, Nr. 18, Vereinsbeilage Nr. 18: Sitzung des Vereins für wissenschaftliche Heilkunde in Königsberg i. Pr. am 25. März 1901.

Die in den Culturen gefundenen Keulen sind gemäss den citirten Worten lediglich als Reste des zur Impfung verwendeten Drusenmaterials anzusehen.

Bereits im folgenden Jahre berichtete Bostroem (7) über seinerseits gelungene Culturversuche. Sein Actinomyces wuchs auf Blutserum in Gestalt sammetartiger Flächen, an deren Peripherie Körnchen entstanden. Auf Gelatine wuchs der Pilz sehr langsam.

Im Jahre 1886 hat Babes (9) anscheinend Actinomycesculturen in der Hand gehabt, doch fehlen nähere Mittheilungen darüber.

Während Langhans (10) im Jahre 1888 das Fehlschlagen seiner Züchtungsversuche verzeichnet, berichtet Afanassjew (12) im gleichen Jahre zunächst allein, dann in Gemeinschaft mit Frl. Schultz (13) über das Gelingen von Reinculturen. Die Culturen gingen auf Agar und Blutserum sowie in Bouillon nur bei Körpertemperatur an, wuchsen aber später auch bei Zimmertemperatur. Charakteristisch war das namentlich in der ersten Generation ausserordentlich langsame Wachsthum in Gestalt kleiner Körnchen auf allen Nährmedien.

In Bouillon ballten sich die Körnchen zu Conglomeraten, welche die Grösse von Erbsen erreichen konnten, während die Bouillon immer klar blieb.

Auf Blutserum sahen die Colonieen intensiv gelb aus.

Prutz (53), der unter anderen auch mit diesem Actinomyces gearbeitet hat, giebt an, dass er nur aërob gut fortkam.

Alte Culturen sollen sämmtlich verkalkt, trotzdem aber unter Umständen über ein Jahr lebensfähig geblieben sein.

Bei Bujwid (15, 19), der im Jahre 1889 seine Mittheilung veröffentlichte, findet sich zuerst eine Bemerkung über den Einfluss des Sauerstoffs auf das Wachsthum des Actinomyces. Bujwid erklärt ihn zunächst für einen „facultativ anaërobischen“ Pilz (15) und bemerkt weiterhin (19), dass spätere Generationen auch bei Sauerstoffanwesenheit wachsen. Er beschreibt das Wachsthum auf Agar und Kartoffeln in durch Pyrogallollösung sauerstofffreier Atmosphäre. Nach 48 Stunden war eine deutliche Schwellung der zur Aussaat benutzten, aus Eiter isolirten Klümpchen zu bemerken. Die Klümpchen wuchsen langsam zu ziemlich grossen, gelblich-weissen, dicken Körnchen heran, von denen aus verhältnissmässig dicke und lange Zäpfchen in den Nährboden eindrangen. Die Colonieen waren daher nur mühsam vom Nährboden loszutrennen und liessen sich zudem schwer auf dem Deckglase zerreiben.

Das an sich spärliche Wachsthum hörte nach einigen Wochen auf.

Ebenso wenig wie der Bujwid'sche war der Wolff-Israel'sche Actinomyces streng anaërob, welcher von den genannten Autoren gemeinsam isolirt und zugleich im Jahre 1890 an zwei Stellen (18 und 21) be-

schrieben wurde. Nach ihnen sind die Actinomyceten facultative Aërobier, denn (21) sie wachsen auch auf Eiern, wo bekanntlich eine Diffusion von Sauerstoff existirt.

Charakteristisch traten in den Culturen auch hier die Knötchen hervor, sowohl in Stich- wie Strichculturen. Auf Agar entwickelten sie sich rasch in Hirsekorn- oder Linsengrösse, waren zunächst thautropfenähnlich hyalin, wurden dann opak und überzogen schliesslich confluirend die ganze Nährbodenoberfläche als weisse Masse.

Wenige Monate nach Wolff und Israel's Mittheilungen erschienen die Beobachtungen Kischensky's (22), welcher mit Hülfe von glycerinhaltigem (6 Procent) Blutserum und Glycerinagar (6 Procent) aus dem Eiter einer Lungenaktinomykose einen aërob wachsenden Actinomyces isolirte. Bei 35° machte sich am Tage nach der Aussaat in der Nähe der Körner sowohl auf Serum wie auf Agar — Bouillonculturen mussten wegen Verunreinigungen ausgeschaltet werden — eine unbedeutende weisslichgraue Wucherung bemerkbar. Am vierten und fünften Tage schien die Culturmasse aus einzelnen sehr kleinen Körnchen zu bestehen, die auf Serum von gelblich-weisser Farbe waren.

Bei 16° war erst Wachsthum zu erzielen, als von Cultur zu Cultur übergeimpft wurde. Die Entwickelung ging sehr langsam von statten. Verflüssigung der Gelatine wurde nicht beobachtet.

Protopopoff und Hammer (23) (1890) gingen von einer von Afanassjew ihnen überlassenen Agarcultur aus und bestätigten die Angaben des letzteren und erweiterten sie.

In allen Bouillonculturen konnten die Autoren um die oft hasselnussgrossen Ballen deutlich bläschenartige Ausstülpungen einer dem Aussehen nach schleimig-gallertigen Masse constatiren. In sehr alten, etwa drei Monate stehenden Culturen sahen sie nichts mehr von den charakteristischen Knötchen, sondern nur eine schleimige, fadenziehende Masse, welche den Boden der Kölbchen bedeckte.

Auf Glycerinagar wuchsen die Culturen schlecht und wurden eigenthümlich dunkel, rostbraun.

Dieselbe dunkelbraune Farbe nahmen hin und wieder auch auf Kartoffeln gewachsene Körnchen an. Gewöhnlich waren die Körnchen hier Anfangs gelblich, später weiss, nur ausnahmsweise kam es zu einem membranartigen, dann milchweissen Belag.

Milch wurde unter üppigem Wachsthum des Actinomyces ohne Gerinnung peptonisirt. Es wuchsen sehr weiche, fast schleimige, gelblich gefärbte Fädenhaufen. Gelatine wurde sehr langsam verflüssigt. Auf erstarrtem Eiweiss gingen in kurzer Zeit miliare Knötchen auf, die in den Nährboden eingesenkt erschienen.

Auch im Innern von Eiern sahen Protopopoff und Hammer Wachsthum und schlossen daraus in diametralem Gegensatz zu Wolff (21), dass der Actinomyces ein facultativer Anaërobier sei. Thatsächlich dürfte aber der Schluss Wolff's mehr für sich haben. Aus den von Scholl (65) angestellten Versuchen, Cholera im Hühnerei zu züchten, geht z. B. deutlich hervor, dass eine Diffusion von Schwefelwasserstoff aus dem Innern des Eies nach aussen durch die Schale stattfindet. Die Diffusion documentirt sich durch Schwarzwerden der mit Sublimat gewaschenen Schale in Folge Entstehung von Schwefelquecksilber. Es kann also zum mindesten von streng anaëroben Verhältnissen im Ei keine Rede sein.

Besonders beachtenswerth ist das Verhalten des Afanassjew'schen Actinomyces in Bezug auf die Farbenbildung. Afanassjew (13) selbst berichtet, dass Blutserumculturen intensiv gelb aussehen. Nach Protopopoff und Hammer erschienen sie milchweiss, gelblich, zunächst gelblich dann weiss, endlich dunkelbraun. Die Farbbilduug eines und desselben Actinomyces schwankt also hier lediglich auf Grund variirender Nährböden in weiten Grenzen! Interessant ist dabei das Vorkommen dreier verschiedener Nuancen auf der Kartoffel, wenn man erwägt, dass die Reaction der zu Culturzwecken verwandten Kartoffeln sehr ungleich ist. Das Verhalten der Farben könnte also vielleicht mit der grösseren oder geringeren Alkalescenz bezw. Acidität der Kartoffeln zusammenhängen.

Hier wäre noch zu erwähnen, dass Mosselmann und Liénaux (20) in Bouillon, die Pepton und Glycerin enthielt, den Actinomyces in weissen oder gelblichen Körnern wachsen sahen. Bei Behinderung des Luftzutrittes scheint eine Hemmung der Entwickelung aufgetreten zu sein.

Es folgen nun zwei Arbeiten, die gewissermaassen als Merksteine aus der Menge der Actinomyceslitteratur hervorragen, die im Jahre 1891 erschienenen Arbeiten von Bostroem und von Max Wolff und James Israel.

Bostroem (25) ist der erste, der den Actinomyces nach allen Richtungen auf das Ausführlichste besprochen und beschrieben hat. Von ihm stammt auch die eingehendste Schilderung von Actinomycesculturen.

Das Temperaturoptimum für seinen Actinomyces lag bei 33 bis 37°, doch wuchs er auch bei Zimmertemperatur, so dass Bostroem gleich am Anfang Gelatineculturen anlegen konnte. Bei der Aussaat isolirter Keime begann das sichtbare Wachsthum am fünften oder sechsten Tage in Gestalt eines grauen Pünktchens, welches aus feinstem Fadenwerk bestand. Weiterhin breitete sich das Fadengewirr aus, wobei es in der Mitte so dicht wurde, dass das Centrum ein gelblich-trübes Aussehen gewann. Gelangte eine Colonie an die Oberfläche, so nahm sie ein immer gleichmässigeres, weisses Aussehen an. Wurde eine grössere Menge des lebenden

Pilzes übertragen, so zeigte sich am zweiten Tage ringsum ein grauer, wie ausgefaserter Saum, der allmählich breiter wurde und aus einem Geflecht verzweigter Fäden bestand. An der Oberfläche wurden auch diese Formen weiss. Farbenbildung, wie sie auf Blutserum zu erwähnen sein wird, trat auf Gelatine in der Regel nicht so ausgesprochen und auch später auf. Verflüssigung der Gelatine trat erst nach vielen Wochen ein, und schien ihr Beginn von der Concentration der Gelatine abhängig zu sein. Eine Trübung des Nährbodens fand dabei nie statt, vielmehr lag schliesslich die ganze Kulturmasse am Boden des Glases überdeckt von der klaren, flüssigen Gelatine.

Auf Blutserum bildete sich bei 37° zunächst ein dünner, grauer, leicht gallertig gequollener, etwas körniger Belag, auf dem weiterhin feine weisse Pünktchen sich ausbildeten, die zuletzt knopfförmig die Oberfläche überragten. Diese Körnchen wölbten sich immer mehr vor, wobei das Centrum milchweiss wurde und von der Peripherie graue bis grauweisse strahlige Fäden auswuchsen. „Die ganze Cultur schien nun wie mit Kalktropfen bespritzt." Die Körnchen confluirten allmählich, wobei die ganze Cultur recht trocken aussah. Das Condenswasser blieb unter allen Umständen klar. Von unten gesehen war die Cultur gleichmässig gelblichroth bis dunkelziegelroth oder rostfarben. Wurde eine Cultur älter, so pigmentirte sich etwa vom 14. Tage ab auch die Oberfläche gelblichroth, zuweilen kam es zur Bildung exquisit hellziegelrother Farbentöne.

Alte Culturen sanken allmählich etwas in das Serum ein, während sie sich runzelten und einzelne Partieen in quergestellten Falten vorsprangen.

Neben der erheblichen, zuweilen fast knorpelartigen Consistenz der Culturen fiel auf, dass sie ungeheuer fest am Nährboden hafteten. Seine Erklärung fand letzterer Umstand darin, dass von der Oberfläche ein reichlich verzweigtes, reiches Geflecht von Pilzfäden tief in den Nährboden hineingewuchert war. Dies Geflecht strahlte weit aus und hing häufig an entfernten Stellen wiederum mit einem oberflächlich sitzenden Körnchen zusammen.

Auf der Agar- und Glycerinagaroberfläche wuchs der Actinomyces ganz wie auf Blutserum mit einem Unterschied: die Färbungen fanden sich auf diesen Culturen in der Mehrzahl der Fälle nicht, und waren, wenn sie einmal auftraten, selbst an der Unterfläche „nur schwach ausgesprochen". Dagegen traten die röthlichen Farbentöne besonders deutlich hervor, wenn der Actinomyces in sterilisirtem Leitungswasser gezüchtet wurde. In Bezug auf Natur und Bildung der Farbstoffe vermag Bostroem kein Urtheil abzugeben.

Im Agarstich und Gelatinestich, wo das Wachsthum ein viel langsameres war, bildete sich zunächst eine graue Linie, später traten Körnchen auf, die nicht weiss wurden und zarte Strahlenbüschel nach allen Seiten aussandten.

Auf Agar und Gelatine hielt sich der Pilz übrigens über 1 Jahr lebensfähig, wenn auch der Nährboden total eintrocknete.

Von flüssigen Nährmedien benutzte Bostroem Bouillon, auf deren Oberfläche weisse, zu dicken Rasen confluirende Körnchen wuchsen. Die Membranen, unten gelblich bis rostfarben, oben weiss, falteten sich derart, dass sie nach oben napfartig hohl waren. Nach 3 bis 4 Wochen bildeten sich an der schwimmenden Cultur graue fädige Anhänge, die in die Bouillon hineinhingen. Diese Anhänge rissen gelegentlich ab und entwickelten sich, während die Bouillon stets klar blieb, in der Kuppe des Röhrchens zu grauen, von schleimartigen, wolkigen Massen umgebenen Körnchenconglomeraten. Um gleich von Anfang an Wachsthum in der Tiefe zu erzielen, musste das Impfmaterial sorgfältig verrieben und das dann beimpfte Röhrchen tüchtig geschüttelt werden. Dann sah man bald am Boden oder der Wand des Röhrchens feine graue Körnchen, die durch Schütteln vom Boden sich aufwirbeln liessen, um sich bald wieder zu senken. Beim Weiterwachsen wurden die Körnchen gelblich, rostfarben, gelbröthlich.

Die Bouillon blieb, wie gesagt, unter allen Umständen klar, sofern nicht eine Verunreinigung der Cultur stattfand.

Aus dem Verhalten in Bouillon geht schon hervor, dass es sich um einen Actinomyces handelte, der ein lebhaftes Sauerstoffbedürfniss hatte. Doch vermochte er auch facultativ anaërob zu gedeihen.

Dem gegenüber haben Wolff und Israel (26) mit aëroben Oberflächenculturen keine günstigen Resultate gehabt. Das Wachsthum war nur in wenigen Fällen ausgiebig, wogegen unter dem Condenswasser öfters eine ganz ansehnliche Entwickelung stattfand.

Lebhaft gedieh der Actinomyces dagegen bei Sauerstoffabschluss nach der Buchner'schen Methode.

In allen Oberflächenculturen auf Agar fiel als charakteristisch die Bildung von isolirten Körnchen auf, welche zunächst hyalin waren und später opak wurden. Sie waren Anfangs erkennbar als feinste Pünktchen, die nie vor dem zweiten Tage nach der Aussaat, gewöhnlich erst am dritten bis fünften Tage in die Erscheinung traten. Die Körnchen blieben nun, auch wo scheinbar ein continuirlicher Belag auf der Oberfläche des Nährbodens sich fand, noch nach Wochen vollkommen isolirt und nur in seltenen Fällen confluirten sie thatsächlich. Ueber Farben in ihren Culturen berichteten Wolff und Israel erst mehrere Jahre später (51). Bei

älteren Culturen trat eine schwach gelbliche Färbung ein. In weiter übertragenen Culturen kam es auch zur Bildung eines gelbgrünen Farbstoffes.

Eine Beobachtung, die schon Bujwid (15) an seinen Culturen machte, wurde hier in ausgedehntem Maasse wiederholt. Es handelt sich um das Hineinwachsen einzelner grösserer und kleiner Knoten in die Agarsubstanz. Meist wucherten vom Centrum der Knoten mehr oder minder zahlreiche, längere oder kürzere, manchmal auch getheilte Fortsätze wurzelartig in den Nährboden hinein.

In Agarstichculturen entwickelte sich längs dem Stich eine zarte, graue schleierartige Trübung, in der eine Menge kleinster und bis stecknadelkopfgrosser Körnchen zu erkennen war.

In Bouillon wollte der Actinomyces nicht recht gedeihen, bei Sauerstoffanwesenheit noch weniger als unter anaëroben Verhältnissen. Es bildeten sich im Verlauf mehrerer Tage weisse Pünktchen und Schüppchen, die theils in der Bouillon, welche immer klar blieb, schwammen, theils am Boden sich ablagerten.

Gelatineculturen konnten nicht angelegt werden, weil bei Zimmertemperatur überhaupt kein Wachsthum zu Stande kam.

Auch dieser Actinomyces zeichnete sich durch grosse Lebensfähigkeit aus, indem von 9 Monate alten Culturen noch erfolgreiche Abimpfungen vorgenommen werden konnten.

Bouillonculturen scheint 1891 Legrein (27) in Händen gehabt zu haben, auch Domee (28) züchtete den Actinomyces.

Im Jahre 1892 beschrieb Hesse (29) einen Actinomycesstamm, den einzigen, von dem ausgesagt wird, dass er nur aërob wuchs.

Auf Rinderblutserum entstanden kleine, trübe, leicht gelb gefärbte Colonieen, die in einigen Tagen bei 37° bis zu Linsengrösse heranwuchsen und schneeweiss wurden. Wenn die Colonie soweit gediehen war, hatten sich auch schon Anfänge von Verflüssigung des Serums eingestellt. Bei reichlicher Aussaat confluirten die Körnchen bezw. Colonieen und sanken in Gestalt eines Bandes mit fortschreitender Verflüssigung zu Boden, wobei das flüssige Serum stets klar blieb und erst, wenn es länger als 6 Monate stand, sich röthlich-gelb färbte.

Im Laufe des zweiten Monats entstanden in dem verflüssigten Serum gelbe, stecknadelkopfgrosse Körnchen, welche durch Kalkeinlagerung sehr hart gewesen sein sollen.

Da wir hier zum zweiten Mal der Notiz begegnen, dass in den Culturen Verkalkung eintrat, so seien ein paar Worte darüber gesagt.

Zuerst ist die Verkalkung von Actinomycesculturen von Afanassjew und Frl. Schultz (13) behauptet und schon von Bostroem (25) als Irr-

thum hingestellt worden. In der That ist nicht einzusehen, wo der Kalk herkommen sollte. Dass die minimalen Mengen Kalk ausreichen sollten, die z. B. in einer Blutserumcultur enthalten sind — der Ca-Gehalt von 7·5 ^{grm} Rinderserum berechnet sich mit Hülfe der Analysen von Bunge (65) auf etwa 0·667 ^{mg} —, wird Niemand behaupten wollen, abgesehen davon, dass doch nur ein Theil des Kalkes zur Aufnahme gelangen könnte, da der Actinomyces nicht den ganzen Nährboden durchwuchert. Wir müssen uns daher Bostroem anschliessen und Oskar Israel (6), welcher sagt, dass Verkalkung in den Culturen „natürlich nicht“ eintritt.

Auf schräg erstarrter Gelatine bildete sich ein höckeriger, runzliger Rasen, der von unten gesehen hellgelb erschien und an der Oberfläche weiss war. Die Verflüssigung des Nährbodens war in einer Woche vollendet, während 3 Tage vergingen, bis Wachsthum sichtbar wurde.

Die Impfung in Bouillon führte zu einigen interessanten Erscheinungen. Es entwickelten sich Körnchen auf dem Flüssigkeitsspiegel. Bei jedem Stoss gegen das Glas sanken Keime von jenen zu Boden und entwickelten sich dort zu höchstens stecknadelkopfgrossen, ausserordentlich zarten Flocken, die in ihrem Centrum einen dichten Kern erkennen liessen. Die Flockenbildung konnte ad libitum durch Klopfen gegen das Glas so weit getrieben werden, dass ein hoher Niederschlag entstand, der im Zusammenhang wie ein Wölkchen sich präsentirte. Die Körnchen auf dem Spiegel entwickelten sich gelegentlich zu wenig gerunzelten Rasen, deren Oberfläche sich mit der Nährflüssigkeit nicht benetzen liess, was Hesse als Folge eines gewissen Oelgehaltes der Cultur ansieht. Trübung der Bouillon trat bei Reinculturen nie ein.

Auf Agar wuchs der Actinomyces wie auf anderen festen Nährböden, aber unter Bildung sehr starker Falten, die sich 2 bis 4 ^{mm} erheben konnten. Rund um die Cultur entwickelte sich weiterhin ein feiner Saum, der sich peripherwärts vorschob und seinerseits zart gekörnt war. Enthielt der Agar Glycerin, in welchem Falle das Wachsthum kräftiger war, so nahm die Unterfläche der Cultur im Laufe des zweiten Monats eine dunkelgelbe Farbe an, welche auf gewöhnlichem Agar nicht auftrat. Stichculturen wuchsen in Uebereinstimmung mit dem Sauerstoffbedürfniss des Actinomyces nur im obersten Theil des Impfstiches, nicht tiefer als $^1/_2$ Centimeter.

Von 8 Monate alten Agarculturen wurde mit Erfolg abgeimpft.

Im Jahre 1893 berichtete Lanz (30) über die ihm gelungene Cultivirung eines Actinomyces, der ziemlich genau den Angaben von Wolff und Israel entsprach. Auch Dor (31) scheint die Cultur gelungen zu sein.

Der Actinomyces, den Ziegler (35) 1895 demonstrirte, wuchs bei Sauerstoffabschluss weit besser als in Sauerstoffatmosphäre und zwar bei Körpertemperatur. Auf Agar fanden sich einzelne punktförmige Schüppchen zerstreut, die verschieden schnell wuchsen und höchstens hirsekorngross wurden. Die rosettenartigen Colonieen hafteten dem Nährboden so fest an, dass sie nur unter Verlust von Agar abgehoben werden konnten. Confluenz der Körnchen fand nicht statt.

In demselben Jahre gelang Aschoff (39) die anaërobe Züchtung (in Wasserstoffatmosphäre und nach Buchner) eines Actinomyces mit den Merkmalen des Wolff-Israel'schen. Es wuchsen trockene, höckerige Culturen, die fest am Nährboden hafteten, in den sie ihre „Wurzeln" hineinsenkten. Sie wuchsen anaërob am besten, wenn auch in späteren Generationen aërobe Culturen erzielt wurden.

Sodann hat Sanfelice (36) 1896 Culturen in Händen gehabt, deren Aussehen aus dem Referat leider nicht zu ersehen ist. Ebenso steht es mit Korsak (37), dessen Referent bezüglich des Aussehens der Culturen auf das an ganz unzugänglicher Stelle niedergelegte Original verweist. Ferner erschien 1896 die Arbeit von Bérard (40). Nach ihm vermag der Actinomyces je nach den Umständen aërob oder anaërob zu wachsen Die in Körnchen aufgehenden Culturen sind auf Gelatine und Agar zunächst weisslich, später citronengelb.

Die Culturen von Urban (41) 1897 und Harbitz (52) 1898 stimmten mit denen von Wolff nnd Israel überein.

Prutz (53) züchtete zwei verschiedene Stämme (einen menschlichen und einen thierischen) rein. Er sah in dem ersten Fall unter anaëroben Verhältnissen auf Agar mit 1 Procent ameisensauren Natrons am vierten Tage zahlreiche feinste Tröpfchen aufgehen, die — zunächst klar und durchsichtig — allmählich sich trübten. Confluirt sind sie nicht. Es trat bald ein Stillstand in der Entwickelung ein mit Verlust weiterer Uebertragbarkeit.

Im zweiten Falle gingen unter den gleichen Bedingungen am vierten Tage zahllose feinste Colonieen auf, die auf der Oberfläche glashell, in einem Spalt des Nährbodens etwas weisslich aussahen und dem Agar fest anhafteten. Vom zehnten Tage ab wurden die Colonieen, die sehr langsam wuchsen, weissgelb und liessen Wachsthum in den Nährboden erkennen. Eine am dreizehnten Tage vorgenommene Umimpfung gab ein sehr dürftiges Resultat. Das Wachsthum hörte bald auf und Weiterimpfung misslang. Nur auf der Stammcultur wuchs eine Colonie aërob noch langsam weiter.

Dass der Putz'sche Actinomyces sich sehr wohl aërob zu entwickeln vermochte, geht aus Folgendem hervor: Ein Kaninchen, dem Drusen in

die Bauchhöhle eingeführt waren, ging vorzeitig zu Grunde. In der Bauchnarbe fand sich eine minimale Menge weissen, bröckeligen Breies, der mikroskopisch ein kleines Fadenklümpchen ohne Keulen enthielt. Auf ameisensaurem Agar gingen bei 37° aërob genau dieselben Formen auf, wie nach Aussaat der Drusen.

Levy (58) hat in fünf Fällen menschlicher Aktinomykose ein und denselben Strahlenpilz gezüchtet, der genau die gleichen Charaktere aufwies, wie der Wolff-Israel'sche. Der einzige Unterschied bestand darin, dass er streng anaerob sich verhielt. Es ist Levy nicht gelungen, unter aëroben Verhältnissen Wachsthum zu erzielen. „Also kann," wie er sagt, „gar kein Zweifel bestehen, dass der anaërobe Actinomyces in der Aetiologie der menschlichen Aktinomykose eine wichtige Rolle spielt."

An gleicher Stelle berichtet Levy, dass Lange und P. Manasse einen Actinomyces cultivirten, der mit dem Wolff-Israel'schen weitgehende Aehnlichkeit darbot, also wohl auch hauptsächlich anaërob wuchs.

Endlich hat Levy den Versuch gemacht, einen aëroben Actinomyces an sauerstofffreie Atmosphäre zu gewöhnen. Es ist auch nach 4 bis 5 Generationen soweit eine Gewöhnung eingetreten, dass bei 37° reichliches Wachsthum beobachtet werden konnte. Ein Unterschied bestand insofern als die aërobe Cultur einen continuirlichen Belag bildete, während unter Anaërobiose die einzelnen Knötchen distinct blieben. Wenn Levy auch das Problem der Ueberführung des aëroben Act. hominis et bovis (Bostroem) in den anaëroben (Wolff-Israel) für ungelöst hält, so will er doch nicht in Abrede stellen, dass beide einander nahe verwandt seien.

Die Culturen von Hayo Bruns (59) gingen erst nach 6 Tagen sichtbar an bei Sauerstoffanwesenheit. Die langsam wachsenden Culturen hatten nach 3 bis 4 Wochen ein gelbliches Aussehen und gerunzelte Oberfläche. Die Culturmasse haftete dabei dem Agar sehr fest an und wucherte z. Th. in ihn hinein. In Bouillon, die stets klar blieb, bildeten sich bröckelige, weisslich-gelbliche Schüppchen, die am Boden der Reagenzgläser liegen blieben, während ein Wachsthum auf der Oberfläche der Bouillon nie beobachtet wurde. Mit beiden Nährböden wurden auch bei Sauerstoffabwesenheit Culturen gewonnen, die aber bedeutend hinter den anderen zurückblieben.

Weiterhin wuchs der Actinomyces auf Glycerinagar ebenso wie auf gewöhnlichem Agar. Auf Blutserum und Kartoffeln kam er dagegen schlecht fort. Auf Gelatine liess das Wachsthum sehr zu wünschen übrig, insbesondere gingen die Culturen erst 4 Wochen nach der Aussaat an. Verflüssigung ist nie eingetreten.

Das Temperaturoptimum lag zwischen 35° und 38°, unter 25.5° hörte die Entwickelung auf.

Bruns stellt seinen Actinomyces in die Mitte zwischen den Bostroem'schen und den Wolff-Israel'schen und sieht in ihm eine neue Species.

Für eine besondere Art hält auch Krause (60) seinen Actinomyces, welcher aërob besser wuchs als anaërob. Er beschreibt ihn jedoch so ungenau, dass seine Behauptung sich nicht beurtheilen lässt, zumal aus allem, was er im Einzelnen mittheilt, hervorzugehen scheint, dass es sich von vornherein um einen wenig lebensfähigen Pilz gehandelt hat.

Auf Glycerinagar gingen nach 4 Tagen Colonieen auf, die langsam wachsend in 10 Tagen die Gestalt schwach gelblicher Rosetten mit gezacktem unregelmässigem Rande gewannen, die durch „Wachsthum in die Tiefe" ausgezeichnet waren und daher am Nährboden fest hafteten. Die Culturen blieben stets sehr schlecht und spärlich.

Die Bouillon blieb auch hier klar. Die Cultur wird als aus klumpenartig zusammengeballten Colonieen bestehend bezeichnet, die bei starkem Schütteln auseinanderfielen. An der Oberfläche fand kein Wachsthum statt. In 5 Monaten war der Pilz nicht mehr lebensfähig.

Sehr auffallend sind die Mittheilungen Sternberg's (64) über einen aus 3 Fällen menschlicher Aktinomykose gezüchteten Pilz, der fast ausschliesslich anaërob gedieh. Er wuchs in Form kleinerer und grösserer gelblicher Körnchen. Das üppigste Wachsthum fand in Zuckerbouillon unter Paraffinabschluss statt. Es bildete sich unter diffuser Trübung ein Niederschlag von Körnchen. Dies wäre der einzige in der Actinomyceslitteratur bekannte Fall von Trübung einer Bouillonreincultur!? Mikroskopisch wurde die Hauptmasse von diphtherieähnlichen Stäbchen gebildet. Die Stäbchen waren ziemlich ungleich, meist länger, bisweilen sogar erheblich viel länger als Diphtheriebacillen.

Suchen wir nun die angeführten Actinomycesstämme nach der heute geläufigen Anschauung (Kruse 67) zu ordnen, dass die Actinomyceten in zwei Gruppen zu theilen seien, in eine aërobe und eine anaërobe. Unter 19 Fällen finden wir Folgendes:

Je ein Mal wird angegeben, dass der Actinomyces obligat aërob (Hesse) bezw. anaërob (Levy) wächst; drei Mal erscheint er als schlechthin aerob (O. Israel, Kischensky, Bruns) ein Mal kommt er nur aërob gut fort (Afanassjew), ein Mal anaërob besser als aërob (Ziegler), zwei Mal aërob besser als anaërob (Mosselmann und Liénaux, Krause); ein Mal wird er als facultativer Anaërobier bezeichnet (Bostroem), sechs Mal als facultativer Aërobier (Wolff-Israel und, auf diese sich berufend, Lanz, Aschoff, Urban, Harbitz, Lang und Manasse); ein Mal heisst es

dass er zunächst nur anaërob, später auch aërob sich entwickelte (Bujwid); ein Mal wuchs er aërob wie anaërob gleich gut (2. Stamm von Prutz); endlich spricht Bérard von der propriété que possède l'actinomyces de vivre comme un aérobie ou un anaérobie, suivant les nécessités du milieu.

Diese Uebersicht kann schlechterdings nicht den Eindruck machen, als sei das Verhalten der Actinomyceten dem Sauerstoff gegenüber ein derartig prägnantes, dass im Wesentlichen darauf eine Unterscheidung zweier Arten basirt werden könnte, wie das von Seiten Kruse's thatsächlich geschehen ist. Vielmehr spricht Alles für die Auffassung Bérard's, welcher auch der Hesse'sche und der Levy'sche Actinomycesstamm, wie sich weiterhin zeigen wird, untergeordnet werden können.

Professor R. Pfeiffer hat seiner Zeit in Berlin einen Actinomyces in Händen gehabt, dessen biologisches Verhalten dieser Auffassung entsprach. Ich bin nun in der Lage, in demselben Sinne über einen Actinomycesstamm berichten zu können, den wir seit dem Mai 1900 beobachten konnten.

Als Ausgangsmaterial dienten uns die Drusen aus einem aktinomykotischen Halsabscess, der in der Königsberger chirurgischen Universitäts-Poliklinik zur Eröffnung kam.[1]

Der 58 jährige A. H., Knecht auf einem Gut bei Königsberg, ist seinen Angaben nach stets gesund gewesen. Vier Wochen vor seiner am 21. IV. 1900 erfolgten Aufnahme in die chirurgische Klinik hatte er ein Gefühl von Wundsein und Kratzen im Halse. Gleichzeitig soll eine Schwellung an der linken Seite des Halses aufgetreten sein. Pat. hatte bei seiner Einlieferung ein leichtes Glottisödem. „In der Gegend des Pomum-Adami fand sich eine taubeneigrosse Geschwulst von gerötheter Haut bedeckt und leicht fluctuirend." Der Tumor wurde gespalten, „worauf sich reichlich dünnflüssiger, scheusslich stinkender Eiter entleerte."

Die Erscheinungen gingen schnell zurück, und Pat. wurde bereits am 24. IV. in die ambulante Behandlung entlassen.

Am 19. V. stellte er sich wiederum in der Poliklinik ein. Rechts und links von der Narbe der ersten Incision fanden sich zwei neue Schwellungen, die unter der Narbe hindurch zusammenhingen. Rechts war Fluctuation vorhanden und wurde deshalb dort von Dr. Bunge incidirt und von ihm jetzt die Diagnose auf Aktinomykose gestellt.

Am 23. V. wurde auch links incidirt und der jetzt geruchlose Eiter uns sofort zugeschickt. Er enthielt eine grosse Menge kleiner, gelber, leicht bräunlicher Körnchen.

Am 26. VI. gelangte nochmals ein kleiner Abscess in der Narbe der

---

[1] Für die Erlaubniss zur Mittheilung der Krankengeschichte bin ich Hrn. Prof. von Eiselsberg zu lebhaftem Danke verpflichtet. Ferner danke ich Hrn. Privatdocenten Dr. R. Bunge für die schnelle Ueberweisung des frischen Materials und die Gelegenheit, den Patienten selbst zu untersuchen.

letzten Incision zur Spaltung. Der Eiter enthielt wieder Körnchen, dieses Mal rein gelbe.

Nachher hat Pat. sich nicht wieder gezeigt.

Trotz vielfacher Bemühungen habe ich aus dem ziemlich stupiden Manne nichts herausbringen können, was über die Aetiologie des Falles hätte Licht verbreiten können. Im Unterkiefer fehlten ihm links die drei ersten Backenzähne. Der Kiefer war an dieser Stelle mit intacter Schleimhaut überzogen. Ob die Zähne cariös gewesen, liess sich nicht feststellen. Die ständige Antwort war: sie sind von selbst ausgefallen.

Um so befriedigender sind die Aufschlüsse, die uns die bakteriologische Untersuchung in ätiologischer Hinsicht giebt.

In einzelnen Bouillonculturen des aus den Abscessen gewonnenen Actinomyces und zwar Culturen der ersten Generationen trat, stets nachdem die seit der Beimpfung nicht geöffneten Röhrchen mehrere Tage klar geblieben waren, plötzlich von einem Tage zum anderen eine diffuse Trübung auf unter gleichzeitiger Entwickelung eines widerlichen, penetranten Gestankes; wie bemerkt, stank auch der Eiter, der bei der ersten Incision entleert wurde, ausserordentlich stark. Blieben solche getrübte Röhrchen, in denen es immer schnell zur Bildung eines dicken Bodensatzes kam, noch einige Tage im Brütschrank stehen, so machte sich der Gestank schon beim Oeffnen der Schrankthüren in unangenehmster Weise bemerkbar. Es stellte sich heraus, dass in allen derartig verunreinigten Culturen sich dieselben wohlcharakterisirten Bacillen vorfanden, die wir kurzweg als Stinkbacillen zu bezeichnen pflegten.

Sie machten auf den ersten Blick den Eindruck, als handle es sich um Krystalle von ungleicher Länge mit zugespitzten Enden, gerade oder ganz leicht gekrümmt. Beweglichkeit war an ihnen mit Sicherheit nicht zu erkennen.

Die Stinkbacillen färbten sich schlecht. Nach vielen Versuchen erwies sich 15 Minuten lange Färbung mit kaltem Krystallviolett als das geeignetste Verfahren zur Erzielung gleichmässig gut gefärbter Präparate. Nach der Gram'schen Methode entfärbten sie sich und gaben ihre Farbe mit Leichtigkeit an Säuren ab. Die von Berestnew (50, Taf. III, Fig. 7) gegebene Abbildung des Pseudoactinomyces Krassnobajewi könnte als Photogramm des Stinkbacillus gelten.

Sichtbare Gasbildung war nicht vorhanden.

Die Entwickelung der Bacillen muss eine sehr langsame gewesen sein, denn es dauerte wie gesagt immer mehrere, einmal 11 Tage bis die Trübung der Röhrchen ihr Vorhandensein anzeigte. Es musste also bei Culturversuchen mit diesem Factor gerechnet werden. Leider aber ist auch in den längst beobachteten aëroben und anaëroben Culturen mit festen und flüssigen Nährböden nicht das mindeste Wachsthum festzustellen gewesen. Es lag nun nahe, daran zu denken, dass der Stinkbacillus zu seiner Entwickelung der Symbiose mit dem Actinomyces, d. h. seiner Stoffwechselprodukte bedurfte. Dahingehende Versuche führten aber gleichfalls zu keinem Resultat.

Ein Thierversuch (Meerschweinchen, intraperitoneale Injection) verlief negativ, abgesehen von einer geringen peritonitischen Reizung.

Weiterhin ist der Stinkbacillus verschwunden. Dass es sich um keine gewöhnliche Verunreinigung aus der Luft gehandelt hat, geht daraus hervor,

dass von den zahlreichen Culturen, die ich zu gleicher Zeit unter den Händen hatte, einzig nur die Actinomyceseulturen den Bacillus aufwiesen.

Bei Durchsicht der Litteratur hat sich ergeben, dass es sich hier wahrscheinlich um die von Bernheim (45), sodann von Abel (46) in 11 Fällen, Vincent (47) in 14 Fällen, Lemoine (48) in 6 Fällen, Seitz (B. hastilis) (56) und Salomon (57) in 3 Fällen bei ulcerösen Stomatitiden und Anginen schriebenen Mikroorganismen gehandelt hat.

Die Beschreibung Bernheim's, der als Erster den Bacillus mit ulcerösen Vorgängen in Beziehung gebracht hat, passt genau auf den Stinkbacillus. Allerdings scheint der Bernheim'sche Bacillus sich leichter gefärbt zu haben. Abel, Vincent und Lemoine geben kurz an, dass ihre Befunde sich mit denen Bernheim's deckten.

Die Schilderung, die Seitz giebt, stimmt mit den übrigen überein, nur ist es ihm gelungen, Gasbildung zu beobachten. Zumeist mussten die aus sehr reichlich Kohlensäure und sicher Schwefelwasserstoff bestehenden Gasbläschen durch Schütteln aus dem Bodensatz der Cultur erst befreit werden.

Die Reincultur des Bacillus ist allen genannten Autoren ebenso wenig gelungen wie mir. Nur Abel glaubt ihn in einem Falle „in und an den Colonieen einer grossen Diplokokkenart“ gezüchtet zu haben, hat also, auch wenn jeder Irrthum ausgeschlossen ist, ebenfalls keine Reincultur erzielt.

Alles in allem werden wir nicht fehlgehen, wenn wir die Stinkbacillen mit den Bernheim'schen identificiren. Da die Stinkbacillen sicher mit den Actinomyceskörnchen aus dem Eiter stammten, so wird die Einwanderung des Actinomyces aus der Mundhöhle mit event. Vermittelung schlechter Zähne mehr als wahrscheinlich.

Aus dem Eiter, der eine Viertelstunde nach der Entleerung in meine Hände kam, wurden Körnchen in grosser Zahl herausgesucht und zu je vier bis fünf in Abständen von einander auf Agar übertragen. Die nach 3 Tagen sterilen Körnchen wurden dann einzeln in

Bouillon

gebracht und bei 37° eingestellt, wobei ich gleich bemerken will, dass bei 22° ein Wachsthum mit unserem Actinomyces damals nicht zu erzielen war.

In allen Röhrchen war nach wenigen Tagen lebhaftes Wachsthum zu constatiren. Die Wachsthumsprodukte hatten die Form weisser Körnchen von ca. Stecknadelkopfgrösse. Diese Körnchen waren ausserordentlich hart und liessen sich nur mühsam mit Glasstäben zerkleinern. Sie legten sich zu Ringen oder Ballen, welche mitunter die Grösse einer kleinen Kirsche erreichten, zusammen, lagen in der Kuppe des Glases und liessen sich nur durch starkes Schütteln in der stets klar bleibenden Bouillon aufwirbeln.

Da der Pilz, wie aus den später zu erwähnenden Versuchen, ihn auf Agar zu züchten, hervorging, stark anaërobe Neigungen zeigte, so wurden

Kölbchen mit Bouillon gefüllt, durch Kochen möglichst von Luft befreit und mit zerriebener Bouilloncultur beimpft, worauf, um jeden Luftzutritt abzuschneiden, Paraffinöl darüber geschüttet wurde. Das Wachsthum war ausserordentlich lebhaft, zahlreiche grosse Körnchenballen bedeckten den Boden des Gefässes.

Die oben beschriebene erste Generation wurde dann der Ausgangspunkt für (bis März 1901) 13 weitere von Bouillon auf Bouillon übertragene Generationen.

Die zweite Generation wuchs sehr kräftig, die dritte schwach. Von den 5 Röhrchen der vierten Generation ging nur eines an, und zwar wuchsen nicht die weissen harten Körner, sondern in der Kuppe des Glases bildete sich ein grütziger Bodensatz, der sich mikroskopisch als Actinomyces erwies und zur Grundlage der fünften Generation diente. Das Wachsthum war nun wieder sehr lebhaft in Gestalt kleiner, dunkel erscheinender Körnchen, die durch ganz feine Schleier zusammenhingen. Das Ganze lag locker am Boden und liess sich leicht aufwirbeln.

Die sechste Generation wuchs genau in Form derselben Schleier wie die fünfte; dagegen trat in der siebenten, d. h. 5 $1/2$ Monate nach Beginn der ersten, zu den Schleiern eine neue Wuchsform in Gestalt schneeweisser, halbkugeliger, mit der planen Seite auf der Bouillon schwimmender Knöpfchen. Die Oberfläche dieser Knöpfchen, welche bald kleiner als Stecknadelköpfe, bald um das Zwei- bis Dreifache grösser waren, war matt trocken, pelzig. Mikroskopisch bestanden sie aus kleinen Stäbchen und sehr spärlichen Fäden. Sie stiegen, wenn sie in die Bouillon hineingedrängt wurden, stets sofort wieder an die Oberfläche. Gelang es, ein Knöpfchen längere Zeit unter der Oberfläche zu halten, so bildete sich um dasselbe ein glänzendes Bläschen. Dies Bläschen konnte durch vorsichtige Manipulationen mit dem Platindraht abgestreift werden, worauf es an die Oberfläche schnellte und platzte, während das Knöpfchen langsam zu Boden sank. Es beruhte also das Aufsteigen der Knöpfchen nicht auf Fettgehalt, wie Hesse (29) es von ähnlichen Gebilden in seinen Culturen behauptet, sondern auf Luft, die zwischen den Elementen der Knöpfchen eingeschlossen war.

Von jetzt an wuchsen in allen folgenden Generationen stets Schleier mit Körnchen in der Kuppe des Glases und Knöpfchen an der Oberfläche der Bouillon. Dabei war es gleichgültig, ob nur Schleier oder nur Knöpfchen zur Umimpfung benutzt waren, gleichgültig, ob das Knöpfchen am Boden oder an der Oberfläche deponirt war: immer traten beide Wuchsformen in die Erscheinung. Waren nur Schleier geimpft, so erschienen die Knöpfchen in spätestens 4 bis 6 Tagen, wogegen nach Knöpfchenimpfung die Schleier etwas schneller erschienen.

Die Knöpfe schwammen einzeln auf der Bouillon und zeigten grosse Neigung am Glase zu haften oder sie legten sich zu perlschnurähnlichen Ketten an einander, in der Regel ohne zu verschmelzen. Jedoch kamen auch Verschmelzungen häufig vor, wodurch die mannigfachsten Formen entstanden; von schmalen Stäbchen bis zu vieleckigen Plaques fanden sich alle Uebergänge. Die eine grössere Fläche einnehmenden Knöpfchen begannen fast immer sehr bald sich zu werfen. Die einen wölbten sich nach oben, so dass ihre Kuppe bis zu 2 mm den Spiegel überragte, während dem Spiegel die concave untere Fläche zugekehrt war, die anderen bildeten Näpfchen. Bald erschienen sie als halbe Hohlkugeln, bald als Hohlkegel, deren Spitze tief unter dem Spiegel lag; bald waren die Plaques unregelmässig runzlig gefaltet. Alle Knöpfchen blieben unveränderlich weiss, nur ihre Unterfläche nahm allmählich einen gelblichen Ton an.

Auf grösseren Bouillonflächen dehnten sich die Knöpfchen gelegentlich stark aus. Unter Anderem brachte ich ein Knöpfchen, das 15 qmm gross war, auf gewöhnliche Bouillon, die den Boden eines Erlenmeyer'schen Kolbens ca. 3 cm hoch bedeckte. Es trat sofort lebhaftes Wachsthum ein. Nach 3 Tagen lagen auch am Boden eine Menge feinster Schleier, während der zur Aussaat benutzte Pilzrasen in etwa einer Woche einen Umfang von 150 qmm erreichte, um dann stationär zu bleiben. Die thatsächliche Oberfläche des Rasens war erheblich grösser, da er sich in ganz bizarrer Weise gefaltet hatte.

Auf Bierwürzebouillon war das Wachsthum nicht lebhafter, dagegen erschien auf Glycerinbouillon eine neue Wuchsform, die jedoch kaum dem Glycerin zuzuschreiben ist. Ein Erlenmeyer-Kolben war in obiger Weise mit 6 procentiger Glycerinbouillon gefüllt und mit einem Knöpfchen beimpft worden, das auf die Oberfläche gelegt wurde. 3 Tage lang war kein Wachsthum zu entdecken, dann aber begann das Knöpfchen zu wachsen und zwar in vertikaler Richtung nach oben und unten, während am Boden des Gefässes eine grosse Anzahl Körnchen erschien, die — kleiner als ein Stecknadelkopf — aus einer flaumigen Hülle mit dunklem Centrum bestanden. Die Körnchen wuchsen allmählich zu kirschkerngrossen Ballen aus, die an ungewöhnlich dichte Schimmelcolonieen erinnerten. Sie bestanden aus verzweigten Fäden und einigen kurzen Stäbchen. Im Anschluss an einen Versuch, solch einen Ballen herauszuholen, entstanden auf der Bouillon punktförmige Colonieen, die in wenigen Tagen zu ganz dünnen, flachen, oben schneeweissen, unten rosa angehauchten, kreisrunden Plättchen auswuchsen, deren Durchmesser höchstens 3 mm betrug. Ein ganz besonderes Ansehen gewannen die Platten durch eine seichte linienförmige Rinne, die concentrisch mit dem Rande, etwa $^3/_4$ mm von

diesem entfernt, rund um die Platte lief. Die Platten waren weich und bestanden aus spärlichen Fäden und einer Unmenge von sehr kurzen Stäbchen und den neben jenen überall zu findenden kokkenähnlichen Gebilden, die fast alle gut gefärbt waren. Darunter fanden sich eine Anzahl nicht ganz runder, mehr längsovaler Elemente, die den Eindruck von Sporen machten. Ich komme weiter unten auf diesen Punkt zurück.

In der zwölften Generation trat nach etwa 15 tägigem Wachsthum abermals eine neue Erscheinung hinzu: von den Knöpfchen hingen feine, aber ziemlich dichte Schleier in die Bouillon bis zu 1 ^{cm} Tiefe hinein. Bei leisem Schütteln flottirten die Schleier, die kleinste Körnchen in geringer Zahl enthielten. Es handelte sich offenbar um dieselben Gebilde, die Bostroem (25) in seinen 3 bis 4 Wochen alten Bouillonculturen gesehen hat.

Mit Material von der ersten Generation in Bouillon wurde versucht Oberflächenculturen auf

Agar

zu gewinnen.

Bei den Bemühungen, die Körnchen auf dem Nährboden zu zerkleinern, wurden einige in diesen hineingedrückt. Während die auf der Oberfläche liegenden Körnchen keinerlei Wachsthum zeigten, wuchsen die eingedrückten sehr lebhaft, und zwar in den Nährboden hinein, was schon Bujwid, Wolff u. Israel, Prutz, Bruns, Aschoff (39) und Krause (60) gesehen haben. Es bildeten sich so bis kirschkerngrosse Kugeln, die aus lauter solchen Körnchen zu bestehen schienen, wie sie in der ersten Bouillongeneration wuchsen. Die Unterfläche der Kugeln hatte in Folge dessen ein maulbeerartiges Aussehen. Nicht alle „unterirdischen" Culturen wuchsen so stark, aber allen gemeinsam war die Maulbeerform, und dass sie sich nie über die Oberfläche erhoben.

Diese Verhältnisse waren sehr schön an Schnitten zu verfolgen, die von Culturen stammten, welche in Celloidin eingebettet wurden. Ganz junge Colonieen, die mit blossem Auge eben noch als kleinste Punkte erkennbar waren, hatten die Gestalt ungleich gekrümmter Linsen. Und zwar überragte die schwächer gekrümmte Fläche die Agaroberfläche um ein Minimum mit einer geschlossenen Linie, aus der keine Fäden ausstrahlten. Dagegen wies die stärker gekrümmte, in den Nährboden hineinragende Fläche ein reichliches Gewirr von in den Agar vordringenden, durch einander strebenden Fäden auf. Die Hauptmasse der Colonie bestand aus einem gleichmässig sehr dichten Fadenfilz. Die älteren Colonieen erschienen nicht gleichmässig compact, sondern es fanden sich Verdichtungen des Mycelgewirrs gegenüber der lockereren Fügung der Hauptmasse. Die Verdichtungen zeigten theils die Gestalt von Häufchen, ahmten also

Körnchen nach, theils aber waren sie festonartig, wie Guirlandenschleifen angeordnet. Daneben fanden sich zwischen der Oberfläche und den Festons unregelmässig angeordnete dichtere Partien, welche vielfach gestreckte Züge bildeten, von denen einer die Oberfläche der Colonie bezeichnete. Er war etwas unter die Oberfläche eingesunken und von ihm strahlten keine Fäden aus, was übrigens auch darauf beruhen konnte, dass die Fäden bei den Proceduren der Einbettung angedrückt wurden.

Hierzu ist noch zu bemerken, dass die Colonie im Nährboden einen erheblich viel breiteren Raum ausfüllte, als sie an der Agaroberfläche Platz einnahm, und dass die erwähnten Häufchen dichten Mycelgewirrs in grösserer Anzahl beisammenlagen. Dadurch und durch die Festons kam die maulbeerartige Unterfläche zu Stande.

Alle zahlreichen Versuche durch Zerdrücken von Körnchen und Verreiben des Detritus auf der Agarfläche blieben ausnahmslos erfolglos: Es gelang nicht, eine Oberflächencultur zu erzielen. Zogen wir dabei in Betracht, dass das Wachsthum in der Tiefe der Bouillon und des Agar vorzüglich war, so mussten wir annehmen, dass wir es mit einem anaeroben oder zum mindesten sauerstoffscheuen Actinomyces zu thun hatten. Dazu passte auch, dass er in gut ausgekochten Zuckeragar gestochen in der Tiefe ausgezeichnet anging und in Körnchenhaufen stark auswuchs.

Die Hoffnung, Oberflächenculturen zu bekommen, hatten wir schon aufgegeben, als in der siebenten Bouillongeneration die Knöpfchen auf der Oberfläche erschienen. Diese Erscheinung weckte den Gedanken, dass nun wohl eine Gewöhnung an Sauerstoff eingetreten und eine Uebertragung auf Agar möglich sein müsse.

Es wurden also Knöpfchen auf drei Glycerinagarröhrchen verrieben.

Nach 48 Stunden war die Oberfläche mit einem grauen Belag bedeckt, der aus feinen, vielfach verzweigten Fäden bestand. Von dem Belag hoben sich eine Anzahl weisser Pünktchen ab, welche sehr fest am Nährboden hafteten und auf den ersten Blick wie verunreinigende Staphylococcus albus-Colonieen erschienen. Nach 72 Stunden ging auch das dritte Röhrchen an, und nach 5 Tagen hatte sich auffallend lebhaftes Wachsthum entwickelt. Die Agaroberfläche sah aus, als wäre sie mit Kreide bestreut. Der Belag wurde dicker und das kreidige, trockene Aussehen immer prägnanter. Letzteres beruhte auf einem feinen Staube, der die Cultur bedeckte und an der darüber hinstreichenden Platinnadel hängen blieb. Er bestand aus kurzen, zuweilen verzweigten Stäbchen.

Die Impfung mit diesem Staube oder mit Schleiern bezw. Knöpfchen aus Bouillon hatte auf schwach und stark alkalischen Agar, auf Glycerin-

und Bierwürzeagar stets den gleichen Entwickelungsgang der Cultur zur Folge mit dem einzigen Unterschiede, dass das Wachsthum auf Würzeagar etwas schneller von Statten ging und die weisse Cultur auf dem dunkelglänzenden Nährboden sich schöner präsentirte.

Der Vorgang war also folgender: am Tage nach der Impfung schon ist an einem eigenthümlichen, feuchten Aussehen der kleinsten aufgebrachten Partikel und dem Eindruck, als wären sie an den Nährboden herangesogen, zu erkennen, dass die Cultur angeht. Am zweiten Tage sind eine ganze Anzahl weisse Pünktchen vorhanden und über den ganzen Nährboden hat sich ein wegen seiner grossen Dünne grau erscheinender Hauch gelegt, der aus ganz feinen Fäden besteht, die vielfach gewunden sind und Verzweigungen in grosser Zahl zeigen. Der Hauch wird dichter, die Punkte zu Körnchen, das Ganze erscheint kreideweiss. Die Cultur wird allmählich dicker, einzelne Körnchen zumal wachsen schnell, ragen als spitze Kegel mit rissigen Abhängen bis $1\,^1/_2$ mm empor, oder breiten sich aus und wölben sich. Wo solche Wölbungen in grösserer Zahl nebeneinander entstehen, bekommt die Cultur ein wellig-hügeliges Ansehen. Eine so starke Faltung, wie sie von Hesse (29) beschrieben wird, habe ich nie gesehen. Allen Wölbungen entsprechen Concavitäten an der fast von Anfang an weissgelben Unterseite der Cultur, die zuweilen eine förmliche Casettenstructur bekommt, wobei die Ränder der Concavitäten leicht in den Nährboden drücken. In ähnlicher Weise wölbt sich bei stark gewachsenen Culturen auch der Rand der Culturmasse und drückt etwas in die Agarfläche. Mit zunehmendem Alter wird die Oberfläche runzelig, einige besonders prominente Stellen werden gelblich, die ganze Cultur wird unansehnlich, nie aber treten irgend welche Farben auf. Nur das Centrum der erwähnten Cassetten erscheint oft gelb-bräunlich. Rothe Farbentöne sind nie beobachtet worden, so ähnlich auch stellenweise unser Actinomyces mit dem Bostroem'schen ist.

An manchen älteren Culturen bildet sich ringsum ein schmaler Saum, der aus feinsten Fadenbüscheln besteht, welche unter dem Mikroskop Bilder von ganz ausserordentlicher Zierlichkeit gewähren.

Als Curiosum sei erwähnt, dass in einem Röhrchen eine kleine, moosförmig verästelte Colonie am Glase dem Nährboden gegenüber sich entwickelte.

Auf

Kartoffeln

wuchs der Actinomyces ausserordentlich langsam als kaum sichtbarer, feucht erscheinender, später als trockener, schneeweisser granulirter Ueberzug.

Da, wie oben erwähnt, bei Zimmertemperatur kein Wachsthum eintrat, war es anfangs nicht möglich Culturen auf

Gelatine

zu gewinnen. Dies gelang erst nach 9 Monaten. Der Actinomyces hat sich anscheinend dadurch allmählich an die niedrige Temperatur gewöhnt, dass die ausgewachsenen Culturen vor der Weiterimpfung häufig Tage lang ausserhalb des Brütschrankes sich befanden.

In nach der gewöhnlichen Art gegossenen Gelatineplatten entwickelten sich in 3 Tagen mit blossem Auge sichtbare Punkte. Unter dem Mikroskop erwiesen diese sich als kugelförmige Colonieen, deren Centrum dunkel und nicht weiter differenzirbar erschien, während nach allen Seiten gleichmässig Mycelgewirr von grosser Zartheit sich ausbreitete.

Daneben fanden sich vielfach nur mikroskopisch sichtbare Anfangsstadien von Colonieen, die lediglich aus einer kleinen Zahl kreuz und quer liegender, in der typischen Weise verästelter Mycelfäden bestanden, die in ihrer ganzen Länge gleichmässig dick waren. Das Bild entsprach genau der von Bostroem gegebenen Beschreibung, während die von Prutz in Granulationsgewebe gefundenen kleinsten Colonieen (53, Taf. I, Fig. 4 und Taf. II, Fig. 7) ein durchaus anderes Aussehen hatten. Die diese Colonieen zusammensetzenden Elemente waren radiär angeordnet, nicht verästelt und mehr oder weniger spindelförmig. Letzterer Umstand ist wahrscheinlich auf den Einfluss des umgebenden Granulationsgewebes zurückzuführen.

Auf der Oberfläche von Gelatine gingen Strichculturen in Gestalt eines feinen weisslichen Ueberzuges an, aus dem sehr bald einzelne Punkte und grössere Körnchen sich abhoben. Bei schwacher Vergrösserung bot sich ein ganz eigenartiges Bild: auf graugelblichem Grunde, in dem nichts von feineren Formen zu erkennen war, hoben sich neben einzelnen stärker grauen Tüpfchen scharf markirt feine schwarze Strichelchen ab. Häufig fanden sich auch längere Striche, geknickt, verzweigt und gewunden. Ausstrichpräparate von diesen Culturen ergaben wundervolle Fadengewirre, die längsten Fäden, die ich in all meinen Culturen gesehen habe. Zwischen den mit Verzweigungen versehenen langen Fäden lagen kurze Stäbchen und Kokken, letztere beiden Formelemente färbten sich am intensivsten nach Gram.

Vor mir liegen über 5 Monate alte Culturen auf schräg erstarrter Gelatine. Auf den ersten Blick scheinen die Culturen über das nach 5 bis 6 Tagen erreichte Wachsthum nur wenig hinausgekommen zu sein. Was zunächst allein in die Augen fällt, ist ein zarter, weisser, 1 mm breiter Saum um den Rand der Culturmasse. Es ist derselbe feinge-

fiederte, sich unmerklich verlierende Saum, der auch bei Agarculturen schon beschrieben wurde.

Bei genauerem Zusehen zeigt sich jedoch, dass, besonders am unteren Ende, feinste, unter stecknadelkopfgrosse Punkte aufgegangen sind. Die Punkte sind kreideweiss, stehen zum Theil sehr dicht und fast überall isolirt von einander.

Endlich ist die ganze Unterfläche der Cultur bedeckt mit einem zarten Flaum, der durchgehend $^1/_4$ mm, am unteren Ende bis zu $1\,^1/_2$ mm, in den Nährboden hineinragt, aus geschlängelten und verzweigten Fäden bestehend.

Das Wachsthum ist ersichtlich kein sehr üppiges, was jedoch zweifellos darauf zurückzuführen ist, dass wir es mit der ersten Gelatinegeneration zu thun haben, bei weiterer Uebertragung wäre jedenfalls das Wachsthum ein lebhafteres geworden. Verflüssigung ist bisher nicht eingetreten, ebenso wenig irgend eine Spur von Farben.[1]

Zu erwähnen wäre hier endlich noch die grosse Lebensfähigkeit unseres Actinomyces. Von einer seit 3 Monaten auf eine papierdünne Schicht zusammengetrockneten Agarcultur gewann ich tadellos angehende Culturen.

Versuche, aus Getreide einen günstigen Nährboden herzustellen, sind fehlgeschlagen, während Bèrard (40) angiebt, dass er und Dor Actinomyces auf Roggen, Gerste und Hafer gezüchtet haben. Dabei erwiesen sich die reinen Körner als zweckmässiger, denn die ganzen Aehren.

Wir versuchten aus (grünen) Grannen von Gerste und Roggen, aus ganzen (reifen) Roggenpflanzen flüssige Nährböden herzustellen. Aber obgleich die Säure der Infuse bis zu den verschiedensten Graden neutralisirt wurde, obgleich sie bald mit Pepton und Kochsalz, bald ohne solches verwendet wurden, ist niemals das mindeste Wachsthum darin aufgetreten.

Das wesentlich Beachtenswerthe aus obigen Culturversuchen ist das Verhalten unseres Actinomyces gegenüber dem Sauerstoff und Temperaturen.

Ein Actinomyces, der anfangs nur bei Körpertemperatur wuchs und auf keine Weise zu aerobem Oberflächenwachsthum zu bewegen war, accommodirte sich im Laufe von Monaten so weit, dass er bei unbehindertem Sauerstoffzutritt ein sehr lebhaftes Wachsthum entfaltete und auch bei Zimmertemperatur wuchs. Es gehen also die beiden Arten (Bostroem und Wolff-Israel) in einander über.

---

[1] Bei der Correctur: Auch jetzt — 4. Mai 1902 — fast 14 Monate nach der Impfung sind Gelatineculturen nicht verflüssigt oder gefärbt ohne eingetrocknet zu sein.

Dass der Actinomyces sich an Sauerstoff zu gewöhnen vermag, hat übrigens schon Gasperini (32) notirt. Er giebt an, dass direct von Thieren isolirte Arten mit der Entfernung vom Thierkörper immer sauerstoffbedürftiger werden. Aehnlich beobachtete Kischensky (22), dass anfangs bei hoher Temperatur wachsender Actinomyces weiterhin auch bei niederen Temperaturen gedieh.

Wir werden nicht fehlgehen, wenn wir diese Vorgänge als Wiedergewöhnung bezeichnen.

Der Actinomyces ist von Haus aus Pflanzensaprophyt. Seine Wirthe sind Gras und Grannen des Getreides, woran heute wohl Niemand mehr zweifelt. Bostroem (25) und Jurinka (34) haben ihn mikroskopisch in Getreidegrannen nachgewiesen, die in Aktinomykoseherden gefunden wurden. Korsak (24) hat einem Rinde eine grosse Anzahl Grannen aus Weizenspreu unter die Haut gebracht und nach 3 bis 4 Wochen wieder aus den Wunden genommen. Sämmtliche erwiesen sich jetzt mit Actinomyces bedeckt. Was aber Korsak nie gelang, nämlich auf den Grannen ausserhalb des thierischen Organismus Actinomyces zu finden, hat Berestnew (49, 50) mehrfach erreicht. Berestnew befeuchtete Heu, Aehren, Stroh mit sterilem Wasser und spiesste die einzelnen Halme aufrecht in steril angefeuchteten Sand. In einigen Tagen bedeckten sich im Brütschrank die Halme mit pulverisirter Kreide ähnlichen Vegetationen, eben Actinomyces. Wie wir oben gesehen haben, ist dieses kreideähnliche Aussehen auch für junge Oberflächenculturen charakteristisch.

An den Pflanzen führt der Actinomyces natürlich ein exquisit aerobes Dasein, er ist jedem Lufthauch ausgesetzt, jedem Wechsel von Wärme und Kälte, von Trockenheit und Feuchtigkeit. Wenn der so an den schroffsten Wechsel von Seiten seiner Umgebung gewöhnte Pilz mit der nöthigen Virulenz ausgestattet in den thierischen oder menschlichen Organismus gelangt, passt er sich auch hier den Verhältnissen an und gedeiht anaerob. Davon, wie weit diese Anpassung gegangen ist, wird es abhängen, ob der Pilz, wenn er aus dem Actinomycesherd gezüchtet werden soll, aerob oder anaerob besser angeht, und wie lange es dauert, bis er an beide Atmosphären sich gewöhnt. Dass letzteres möglich ist, glauben wir bewiesen zu haben, und sind der Ueberzeugung, dass auch der „obligate Anaerobier“ Levy's und der „obligate Aerobier“ Hesse's bei hinreichend langer Weiterzüchtung in flüssigen Nährböden sich an die ihnen Anfangs nicht zusagenden Verhältnisse gewöhnt hätten.

Dasselbe gilt auch für die Temperaturverhältnisse. Der Actinomyces wächst bald von Anfang an bei Körper- und Zimmertemperatur, bald Anfangs nur bei Körpertemperatur, um sich aber in längerer oder kürzerer

Zeit an Zimmertemperatur zu gewöhnen, wie das ausser uns z. B. schon Afanassjew und Schultz (13) und Kischensky (22) beobachtet haben.

Noch weniger als das Verhalten gegenüber dem Sauerstoff kann die Farbe zur Unterscheidung verschiedener Arten benutzt werden, wie Berestnew (50) es will. Es kommen mit Ausnahme von Blau und Violett alle Farbennuancen vor, wenn man genauer zusieht, offenbar abhängig von meistentheils minimalen Schwankungen der chemischen Beschaffenheit der Nährböden. „Der Actinomyces ist eben ein zartes, gegenüber den geringsten Verschiedenheiten des Substrates äusserst empfindliches Wesen" (Gasperini). Gasperini (32) vindicirt der schwach sauren Reaction eine wesentliche Bedeutung für die Farbenbildung. Mehrfach findet sich die Beobachtung, dass auf Glycerinagarculturen sonst nicht auftretende Farben erscheinen. Dagegen vermisste Bostroem auf Agar die Farben, während der Pilz, in Leitungswasser gezüchtet, die röthlichen Töne besonders schön bildete. Protopopoff und Hammer (23) sahen denselben Actinomyces auf Glycerinagar rothbraun, auf Kartoffeln gelblich werden. Es sei nur noch die Beobachtung von Wolff und Israel (51) wiederholt, dass spätere Generationen ihres Actinomyces einen gelbgrünen Farbstoff producirten, während seine Colonieen Anfangs hyalin, dann opak waren, höchstens in älteren Culturen schwach gelblich wurden. Wolff und Israel haben zweifellos Recht, wenn sie dies Verhalten in Parallele stellen mit den Farbstoffschwankungen, wie sie bei anderen Mikroorganismen als Folge von mannigfachen Veränderungen in den Lebensbedingungen sicher stehen.

Fast genau dasselbe wäre über die Verflüssigung der Gelatinenährböden zu sagen, deren Zusammenstellung so sehr wechselnd ist.

Soweit die schwankenden Züge in der Culturerscheinung des Actinomyces.

Uebereinstimmend wird dagegen mit grosser Constanz als Grundform der Culturen das Körnchen oder, wie es von wenigen Autoren auch genannt wird, Knötchen bezeichnet. Die Culturen, auf Agar sowohl wie in Bouillon, erscheinen zusammengesetzt aus Körnchen, die weiterhin ihre Gestalt allerdings ändern und sogar flächenhaft beträchtlich sich ausdehnen können, wobei stets und ständig beobachtet wird, dass die Culturmasse vom Nährboden nur abzulösen ist mit Substanzverlust des letzteren. Dem Actinomyces eignet eben, wie Bostroem sich ausdrückt, ein exquisit infiltrirendes Wachsthum. Das Verhalten der Körnchen zu einander ist freilich wieder inconstant. Dass man aber zwei Actinomycesstämme, deren Körnchen confluiren (Bostroem) bezw. isolirt bleiben (Wolff-Israel) nicht in Gegensatz zu einander stellen darf, beweist die oben mitgetheilte

Beobachtung Levy's (58), dass die Knötchen unter aeroben Verhältnissen confluirten, unter anaeroben distinct blieben.

Bouillon und verflüssigte Nährböden bleiben stets klar.

Immer gleich ist auch der Entwickelungsgang des Pilzes. Und wenn Wolff und Israel in ihren anaeroben Agarculturen fast nur Stäbchen und sehr wenig Fäden fanden, so ist das durchaus kein Grund, ihren Actinomycesstamm als besondere Art dem Bostroem'schen gegenüber zu stellen. Es beweist das lediglich, dass unter Umständen die eine Form überwiegt. Welcher Art diese Umstände sind, muss freilich dahingestellt bleiben. Einiges Licht wirft darauf die Beobachtung von Bruns (59), dass in den anaeroben Culturen seines besonders gut aerob wachsenden Pilzes die Fadenformen hinter den „bacillenähnlichen" zurücktraten.

Bemerkenswerth, weil vorläufig unerklärt, ist endlich die grosse Lebensfähigkeit des Actinomyces, die ebenfalls übereinstimmend notirt wird. Es gelang von 9 Monate bis 1 Jahr alten Culturen mit Erfolg abzuimpfen.

Dies Verhalten scheint allerdings ohne Weiteres klar, wenn man sich vergegenwärtigt, dass mit Ausnahme von Wolff und Israel, sowie Prutz und Kruse, sämmtliche Autoren (auch James Israel in seinen Arbeiten aus den Jahren 1878 (2) und 1879 (3)) dem Actinomyces Sporen zuschreiben, und zwar werden die „kokkenähnlichen" Elemente als solche bezeichnet. Die betreffenden Autoren sind: O. Israel (6), Rütimeyer (14)[1], Protopopoff und Hammer (23), Bostroem (25), Hesse (29), Coppen-Jones (33), Bérard (40), Berestnew (49), Domec (28), Gasperini (32).

Bostroem ist der einzige von allen, der die Sporennatur der Kokken zu begründen versucht. Sein hauptsächliches Argument ist die Beobachtung, dass die kugeligen Elemente zu Fäden auswachsen. Dabei giebt er wie alle anderen Autoren an, dass diese „Sporen" den gewöhnlichen Färbungen ohne Weiteres zugänglich waren. Von Resistenzversuchen berichtet Bostroem nichts.

O. Israel stellt die „Sporen" mit denen der Schimmelpilze zusammen und Domec geht so weit, auf Grund der Bildung und Auskeimung der Sporen die Zurechnung des Actinomyces zu den Mucedineen geradezu als nothwendig zu betrachten. Er thut das trotz „der Hinfälligkeit der Sporen gegenüber der Hitze", ohne zu bedenken, dass Schimmelsporen erst durch $1^1/_2$stündige Erhitzung auf 110 bis 115° sicher abgetödtet werden.

---

[1] Rütimeyer ist als nicht der erste, der „die Sporen gesehen hat", wie Lachner-Sandoval (55) behauptet.

Bérard und Nicolas (63) fanden, dass die Sporen bei 80° abstarben.

Aus alledem erhellt ohne Weiteres, dass die kokkenähnlichen Gebilde nichts mit Sporen, d. h. Dauerformen zu thun haben, denn Sporen sind Gebilde, die den gewöhnlichen Färbemethoden unzugänglich sind und eine hohe Resistenz gegenüber der Hitze besitzen.

In den S. 60 u. 61 beschriebenen Plättchen in Bouillonculturen unseres Actinomyces glaubte ich Sporen gefunden zu haben, als ich in zwei Präparaten neben den gefärbten Elementen ungefärbte Kokken sah. Ein Versuch mit der Sporenfärbung fiel negativ aus, und die Resistenzversuche ergaben zweifellos, dass die Plättchen keinerlei Elemente enthielten, die resistenter gegen Hitze waren, als die Stäbchen und Fäden.

Wir müssen uns Wolff und Israel und Prutz anschliessen und den Beweis für die Existenz von Actinomycessporen als nicht erbracht ansehen. Es handelt sich bei den Kokken nach unserer heutigen Kenntniss lediglich um ein Glied in dem Entwickelungscyklus des Actinomyces.

Daher wird es sich empfehlen, den Ausdruck „Sporen“ im Zusammenhang mit Actinomyces ganz fallen zu lassen. Und wenn Kruse (57) sagt: „Man kann die letzteren (i. e. Kokken) als Sporen bezeichnen, muss aber dabei im Auge behalten, dass sie mit den endogenen Sporen, den Dauerzuständen der Bakterien, fast nichts gemein haben“, so ist das ein Compromiss, der entschieden abzulehnen ist, da er lediglich zu Verwirrungen Anlass geben muss.

Das Facit aus alledem wäre also: im Gegensatz zu Unna (43), der die Existenz einer ganzen Reihe von Strahlenpilzarten annimmt, und im Einklang mit Wolff und Israel (51) sind wir der Meinung, dass die Aktinomykose stets von ein und demselben Pilz hervorgerufen wird. Dieser Pilz ist der Actinomyces, welcher im weitesten Maasse die Eigenheit besitzt, dass er Einflüssen seiner Umgebung, welcher Art sie auch sein mögen, zugänglich ist und sich daher in seinem Verhalten, besonders in Bezug auf Sauerstoff, Temperatur, Farbenbildung, Aussehen der Culturen sehr labil erweist. Mit grösster Gleichmässigkeit zeigt der Actinomyces dagegen die Neigung zur Körnchenbildung in allen Nährsubstraten, lässt er flüssige Nährmedien klar, producirt er dieselben Entwickelungsformen und bildet keine Sporen.

Thierversuche

wurden unternommen in der Absicht, die Entstehung der Keulen zu beobachten und womöglich eine Erklärung für ihre Genese zu finden, über die bisher die verschiedensten Anschauungen geäussert wurden.

Die älteste Auffassung der Keulen als Conidien, die im Jahre 1877 von Bollinger und Harz (1) und 1878 von J. Israel (2) ausgesprochen

wurde, kann heute nur noch als Curiosum gelten. Anfangs theilte Johne (4) 1882 diese Auffassung, die dann aus der Litteratur verschwindet, um nur noch ein Mal (15) mit einem Fragezeichen versehen wieder aufzutauchen, und Behla (54) ist wohl der einzige, der in neuerer Zeit noch für die Conidienauffassung eintritt. Der Boden wurde ihr entzogen, sowie es gelang den Actinomyces zu züchten (1884), wobei u. a. das Fehlen jener merkwürdigen vielgestaltigen Elemente in den Culturen sofort auffallen musste. Hätte es sich wirklich um Fructificationsorgane gehandelt, so hätten sie auch in Culturen sich vorfinden müssen.

Es galt also eine andere Erklärung zu finden.

So sprach es denn Bostroem (8) bereits im Jahre nach dem Gelingen der ersten Culturen aus, dass wir es hier nur mit Degenerationsproducten zu thun hätten.

Gegen diese Auffassung, die schnell Anklang fand, wendete sich ohne nähere Begründung Babes (9), der in den Keulen eine den unbedeutend verdickten Fadenenden aufsitzende hyaline Kappe sah.

Protopopoff und Hammer (23) erblickten in den „Keulenformen" im thierischen Erkrankungsherde eine Art parasitischer „Anpassung des Strahlenpilzes", während Levy (58) sie als „accidentelle Folgen der parasitischen Lebensweise" auffasst, was wohl im Grunde auf dasselbe hinauskommt. Abweichend davon bezeichnet Lubarsch (61) die Keulen als Hemmungsbildungen in dem Sinne, dass sie entstehen, wo der Ausbreitung der Colonie Hemmnisse irgend welcher Art sich entgegenstellen. Benda (62) ist der Meinung, dass Leukocyten an der Keulenbildung betheiligt sind, was aber auf Grund der unten zu erwähnenden Beobachtungen Bostroem's zum mindesten nicht für alle Fälle gelten könnte.

Alle diese Auffassungen haben der Bostroem'schen gegenüber nicht Stand halten können, sind wohl auch kaum ernsthaft in Betracht gekommen.

Bostroem (25) erklärte die Keulen für Degenerationsproducte, weil er an ihnen, wenn sie auf Nährböden übertragen wurden, keinerlei Wachsthumsvorgänge sehen konnte (was übrigens auch Bollinger und Harz (1) nicht gelang), und ferner auf Grund seiner ausgedehnten mikroskopischen Untersuchungen.

Das Wesen des Processes erblickt er in einer krankhaften Veränderung der Pilzscheide, welche vielleicht in einer Ausscheidung irgend einer Substanz in dieselbe besteht. Ueber die Natur dieser Substanz will Bostroem keine positiven Angaben machen, meint aber, dass es sich um eine schleimige oder gallertige Ausscheidung oder Metamorphose handelt.

Die ersten Anfänge der Degeneration sind in den leichten Endschwellungen zu suchen, welche nach der Gram'schen Methode sich noch

tadellos färben. Mit dem Fortschreiten des Processes wird die Farbe immer weniger energisch festgehalten bezw. angenommen, die Kolben werden blasser und färben sich endlich überhaupt nicht mehr, was Bostroem mit dem allmählichen Festerwerden der die Anschwellung bildenden Substanz in Zusammenhang bringt. Mittlerweile ist die Schwellung grösser geworden, indem der Anschwellungsprocess von der Spitze nach unten fortschreitet, allmählich an Mächtigkeit abnehmend, wodurch die Keulenform entsteht. Alle weiteren Veränderungen und der Polymorphismus der Keulen beruhen auf Vorgängen in der Gallertmasse, welche an andere Gallertsubstanzen erinnern, von denen wir wissen, dass sie mit dem Alter fester werden und dann auch nicht selten Schichtungen zeigen, wie sie in grossen Actinomyceskeulen fast regelmässig nachweisbar sind. Diese Schichten deuten darauf hin, dass die Gallertsubstanz durch periodisch ablaufende Processe abgelagert ist. Auch das Platzen der Schichten, an deren Vorhandensein alle Versuche, die Kolben als Fructificationsorgane zu deuten scheitern müssen, giebt Anlass zur Bildung der fingerförmigen Fortsätze, welche keineswegs durch Sprossung entstehen.

Die Bostroem'sche Erklärung wurde allgemein acceptirt. Braatz 1888 (11) und Urban 1897 (41) bezeichnen die Keulen schlechthin als Degenerationsproducte, Kischensky (22) neigt sich derselben Ansicht zu, ebenso MacFadeyan (17), der sie als Degenerationsproducte der Fadenenden oder möglicher Weise auch der Kokken ansieht. Wolff und Israel (51) endlich schliessen sich Bostroem vollkommen an und nennen die Keulen degenerative Bildungen, entstanden durch regressive Metamorphose an der Pilzscheide.

Mit der Erkenntnis, dass die Keulen Degenerationsproducte seien, ist zwar etwas, aber noch nicht Alles gewonnen.

Allgemein wird angegeben, dass in Culturen keine Keulen zu finden seien, was auch für unsere Culturen zutrifft, sondern nur geringe Anschwellungen der Fadenenden, was für unsere Culturen nicht zutrifft. Es liegt also nahe, für die Keulenbildung specifische Einflüsse (Delbanco 44) in Anspruch zu nehmen, die der thierische Organismus geltend macht. Das wäre freilich wieder ein Schritt vorwärts, wenn nicht, die Beobachtungen von Bostroem (25) mit einiger Reserve betrachtet, auch die von Bujwid (15), Protopopoff und Hammer (23) und Bruns (59) der Verallgemeinerung der Annahme entgegenständen. Bostroem hat, ausgehend von der Erfahrung, dass nur in den allertiefsten Schichten der Culturen Fäden vorhanden sind, die untersten Lagen einer alten Blutserumcultur durchsucht und dabei Keulenformen gefunden, die „in Form, Gestalt und Bildung jenen bekannten grossen, glänzenden Keulen der Actinomycesdrusen vollkommen entsprachen“. Auch in alten verflüssigten

Gelatineculturen fand er Keulen, nie aber in Agarculturen und auf Kartoffeln.

Bruns fand kolbige Anschwellungen, die bei „Gramfärbung theilweise gefärbt blieben“. Protopopoff und Hammer sahen „an sehr alten Culturen keulenartige Ausweitung einzelner kurzer wie verkümmert aussehender Fäden. Nach Bujwid bilden sich zuweilen in der Tiefe älterer Agarculturen an den Enden der Fäden ovale Kölbchen. Es ist also möglich, dass hier wirklich Anfangsstadien von Keulen vorgelegen haben. Wie dem aber auch sei, die absolut sicheren Beobachtungen von Bostroem allein zwingen auch für Culturen das zum mindesten gelegentliche Vorkommen von Agentien anzunehmen, die die Keulenbildung auslösen. Damit ist aber der kaum gewonnene Vortheil wieder verloren.

Da Bostroem's Erklärung lediglich aus seinen mikroskopischen Beobachtungen abgeleitet ist, so lag der Wunsch nahe, die allmähliche Entstehung der Keulen im Thierkörper zu verfolgen. Das war um so verlockender, als wir in den in Bouillon gewachsenen Körnchen und Knöpfchen ein Material besassen, das sich ausgezeichnet controliren liess, zumal wenn die vordere Augenkammer des Kaninchens als Implantationsort gewählt wurde, wie das schon öfter geschehen ist.

Zuerst benutzte Ponfick (5) die vordere Kammer zur Impfung. Er führte etwa stecknadelkopfgrosse Partikelchen einer ganz frischen Geschwulst vom Rindskiefer oder statt dessen eines oder mehrere gröbere Pilzkörner in isolirtem Zustande ein. Die Partikel wurden im Auge stetig kleiner und verschwanden sogar völlig. Schon nach einigen Monaten war nur eine „straffe, faserige Masse, von erstarrten Exudatmassen umhüllt“, übrig.

Hanau (16) benutzte aus dem operativ entleerten Eiter gewonnene Körner, mit denen er zwei Augen impfte. In einem hat er nach einem Monat alle Uebergänge von Fäden zu Keulen beobachtet.

Endlich hat auch Bostroem (25) Material vom Menschen mehrfach in die vordere Kammer übertragen. Nach einer anfänglichen Vergrösserung schwanden aber alle Körner. Es blieben Granulationszellen mit spindelzelliger Kapsel übrig und innerhalb der ersteren fand er einige Actinomyceskeulen verstreut.

In allen drei Fällen ist schon keulenhaltiges Material eingeführt worden, dessen Gehalt an lebensfähigen Elementen nicht controlirt war, so dass die Versuche gar nicht zu verwerthen sind.

Resultatlos verlief auch ein Versuch von Dor (31).

Prutz (53) impfte anscheinend zuerst mit Culturmasse 2 Kaninchen in beide Kammern. Zwei Augen vereiterten acut, eins zeigte nichts. Im vierten fand sich nach Ablauf einer heftigen Reaction ein Anfangs grösser werdendes Körnchen, das bald schwand. Nach 5 Wochen war nichts

mehr zu erkennen. Prutz meint, dass das Material möglicher Weise schon bei der Impfung abgestorben war.

Auch Lubarsch (61) verwendete zur Kammerimpfung Culturen von Rinderaktinomykose. Es kam stets nur zum Zerfall, niemals aber zu Wachsthum der eingebrachten Pilze, Keulenbildungen fehlten.

Wie ersichtlich, sind alle Kammerimpfungen absolut negativ ausgegangen. Demnach bin ich in der Lage, zum ersten Mal über Versuche berichten zu können, die auf dem bezeichneten Wege zu positiven Ergebnissen führten.

Zur Verwendung gelangte mit einer Ausnahme Material von Bouillonculturen. Jede Cultur wurde vor ihrer Benutzung auf ihre Lebensfähigkeit geprüft und zum Ueberfluss mikroskopisch bestätigt, dass nur spärliche kurze Fäden ohne Anschwellungen, im Uebrigen Stäbchen und Kokken vorhanden waren.

Ueber die von mir eingehaltene Technik ist nicht viel zu sagen. Die Lider wurden in Aethernarkose mit einem entsprechend kleinen Desmarres'schen Halter gesperrt, der Bulbus mittels Hakenpincette fixirt. Den Schnitt machte ich in der Cornea dicht am Limbus und schob das Impfmaterial mit der Platinöse in die vordere Kammer, wobei eine Spur Bouillon mit eingeführt wurde. Da es häufig mit grosser Mühe verknüpft war, das Korn aus der Oese zu bringen, so kamen hin und wieder Irisprolapse vor, die sich aber stets reponiren liessen. Die Einzelheiten über den Verlauf sind den folgenden Protokollen zu entnehmen, hier will ich nur bemerken, dass in 8 Fällen von 11 ein fast reactionsloser Verlauf zu verzeichnen war.

Zur Färbung der mikroskopischen Präparate diente, da die degenerirten Elemente sich nur mit sauren Farbstoffen gut färben, fast ausschliesslich 2proc. Eosinlösung und für die unveränderten Actinomycestheile die Gram'sche Methode (Krystallviolett).

1. Kaninchen.

Am 18. VII. 1900 wird in die rechte Kammer ein in der Tiefe der Bouillon gewachsenes, noch sauerstoffscheues Korn eingeführt. Abgesehen von leichter Ciliarinjection und geringer Infiltration der Cornea in der Umgebung der Wunde bleibt das Auge reactionslos, das Kammerwasser klar.

Nach 3 Wochen ist das Korn deutlich um einen pelzigen Belag vergrössert, der das ganze Korn umgiebt und im Laufe des folgenden Monats verschwindet, während das Korn in seiner ursprünglichen Gestalt wieder erscheint. Dieser Status erhält sich bis zu der am 15. XI., also nach 120 Tagen erfolgten Tödtung des Thieres.

Es findet sich ein Packet von 3 Körnchen, dessen mikroskopische Untersuchung ungefärbt ergiebt, dass es sich um grosse, zum Theil drusenartig zusammenliegende Keulen handelt, die rings von Rundzellen umgeben sind

Alle von **Bostroem** und den anderen Autoren so vielfach beschriebenen und abgebildeten Keulenformen sind hier vertreten. Die einzelnen Keulen sind hyalin, stark lichtbrechend, farblos, abgesehen von einem lichten grünlichen Ton, und zum weitaus grössten Theil um Centra aus granulirten Massen angeordnet, in denen nur vereinzelt kurze, wohl als Fäden zu deutende Elemente erkennbar sind.

Die einfachsten Keulen sind Anschwellungen mit glatten Contouren. Vielfach sind sie auch in Fragmente zerlegt, die entweder dicht an einander liegen oder auch durch geringe Zwischenräume getrennt sind. Im ersten Falle haben die Fragmente einer Keule ganz verschiedene Formen. Nicht selten wird die Spitze durch ein kugelrundes Stück gebildet, das scheinbar in ein kleines, mehr viereckiges Stück hineingedrückt ist, welches eine schalenförmige Einbuchtung aufweist. Die übrigen Fragmente erscheinen dann oft kissenartig zusammengedrückt, nach unten zu sich verjüngend. Im zweiten Falle sind die Fragmente viereckig, als sei die Keule mit einem scharfen Instrumente zerlegt und die Stücke etwas aus einander geschoben. Das oberste Stück ist in diesen Fällen abgerundet oder es geht etwas breiter aus einander und erscheint rauh, uneben. Die grosse Mehrzahl der Keulen ist aber unfragmentirt und zeigt statt dessen weitgehende Zerklüftung und Aufblätterung, wovon die Fig. 1 auf Tafel I eine gute Anschauung giebt.

Die Gestaltung der grossen Keulen reicht von der bisher bekannten in erheblichem Maasse ab und zwar im Sinne der bedeutend weiter fortgeschrittenen Degeneration. Die Keulen haben keine glatte Oberfläche, sondern sind alle gekerbt, wodurch bald nur Rauhigkeiten, bald Zacken und Einschnitte gebildet werden. Vielfach gehen tiefe Spaltungen durch die ganzen Keulen, so dass es hier und da den Anschein hat, als hätten einzelne Stücke im weiteren Verlauf des Processes abfallen müssen. Beachtenswerth ist, dass in den allermeisten Keulen ein centraler Faden zu erkennen ist, denn als solchen werden wir den schmalen, hellen, überall im ganzen Verlauf gleich breiten Streifen in der Mittellinie der Elemente wohl ansehen müssen. Der Centralfaden durchzieht von unten an hier die ganze Keule bis zur Spitze, dort nur einen Theil. Sehr oft aber ist lediglich in der Mitte der Keule ein ganz kurzes Stückchen des Fadens nachweisbar.

Wenn **Friedrich** (42) bei arterieller Infection nach dem 30. Tage keine Kolben mehr hat finden können, so dürfte auf Grund obigen Versuches klar sein, dass es an der Methode gelegen hat, also keinerlei verallgemeinernde Schlüsse daraus zu ziehen sind.

2. Kaninchen.

Am 3. XII. wird in die linke Kammer von der Oberfläche einer Agarcultur abgestrichenes Material, also Stäbchen, zum Theil mit Verzweigungen und Kokken, hineingebracht, welches sich im Kammerwasser sofort derart vertheilt, dass es nicht mehr zu sehen ist. Reactionsloser Verlauf.

Am 7. I. 1901, i. e. nach 35 Tagen, stirbt das Thier an einer Coliperitonitis. Im linken Auge findet sich nach einigem Suchen ein ganz kleines Häufchen Rundzellen, in deren Mitte Stäbchen und Kokken liegen.

Das eingeführte Material ist anscheinend resorbirt worden. Vielleicht sind die im Liquor verstreuten Partikelchen nicht im Stande gewesen, einzeln den zerstörenden Einflüssen des Thierorganismus Stand zu halten.

In allen folgenden Versuchen gelangten auf der Bouillonoberfläche gewachsene Knöpfchen zur Verwendung, die aus Fäden und kokkenartigen Gebilden bestanden.

3. Kaninchen.

Am 14. XII. wurden beide Augen operirt.

a) linkes Auge. Ein kleiner Knopf wird unverletzt eingeführt. Die Cornea heilt ohne irgend welche Reaction. Nach 17 Tagen wird das Thier, welches an Kaninchenseuche erkrankt ist, getödtet. Der Knopf ist auf der Iris deutlich sichtbar, ob er grösser geworden ist, lässt sich mit Sicherheit nicht sagen.

Das Stück Iris sammt anhaftendem Knopf wird in Celloidin gebettet.

b) rechtes Auge. Das etwas grosse Korn (etwa 1·5 ^{mm} im Durchmesser) wird beim Passiren der Cornealwunde stark gequetscht, so dass nur bröckelige Massen in die Kammer gelangen. 3 Tage darauf sind 6 kleine Bröckel in der Kammer sichtbar, die von einer nebelartigen Hülle umgeben erscheinen.

Nach 17 Tagen hat sich eine am Irisrande sitzende, unregelmässig gestaltete Masse gebildet, die ziemlich fest an der Cornea haftet, sich aber von ihr loslösen lässt, worauf die Iris sammt der Neubildung in Celloidin gebettet wird.

Von der Cornea lässt sich noch ein Körnchen von der Grösse eines i-Punktes ablösen. Es wird mit Wasser auf einen Objecträger gebracht.

Beim Auflegen des Deckglases trennt sich das Körnchen in einen Hof aus mehr oder weniger degenerirten weissen Blutkörperchen und ein aus glänzenden Körnchen bestehendes Centrum, dessen Rand ringsum von schmalen Kolben überragt wird. Die Kolben erscheinen als Verdickung der Fadenenden ohne Structur.

Die weitere mikroskopische Untersuchung ergiebt, wie zu erwarten, bei beiden Augen den gleichen Befund.

Ganz kleine und grosse Drusen sind von einander zu unterscheiden auf Grund der Verschiedenheit ihres Aufbaues.

Die Hauptmasse der kleinen Drusen (Taf. I, Fig. 2) bildet ein fast kreisrundes, centrales Lager, das aus Kokkenformen besteht, mit nur wenigen deutlich erkennbaren Fäden, welche ihrerseits aus Kokken zusammengesetzt sind. Die einzelnen Elemente sind schwer aus einander zu halten, da das Lager dunkelblau und sehr dicht ist. Ueberragt wird das centrale Lager durch Fäden, die zum Theil sehr lang sind und am Ende eine Anschwellung aufweisen, oder Kolben oder durch beide gemeinschaftlich, wobei dann die letzteren überwiegen. Die Kolben sind ausnahmslos glatte Anschwellungen der Fadenenden und halten das Krystallviolett bei der Gram'schen Färbung fest, nehmen aber zugleich schon etwas Eosin auf, so dass sie blau, mit einem leichten Stich ins Rothe erscheinen. Fragmentirungen dieser Formen sind sehr spärlich zu finden.

In wenigen Exemplaren finden sich, gewöhnlich etwas versprengt von der Druse, kleine Elemente, die sich im Wesentlichen als kurze ovale Kolben darstellen, mit einem abgeknickten Fadenschwanz. Diese Kolben sind nicht rein blau, sondern mehr oder weniger rothblau. Beim Anblick solcher Formen fällt sofort die Aehnlichkeit mit den von J. Israel (2, Taf. II, Fig. 3 *b*) abgebildeten auf. Gelegentlich sieht man auch einen kurzen, gequollenen Faden sammt Endschwellung fast ganz roth; das untere Fadenende enthält einige blaue Körnchen. (Taf. I, Fig. *a*, *b*, *c*.)

Ein wesentlich anderes Bild zeigen die grossen Drusen. Das Material zu ihrem Aufbau bilden sehr spärliche Kokken und aus Stäbchen zusammengesetzte Fäden, die das Terrain vollkommen beherrschen. Ein ganz unregelmässig gestalteter Complex wirr durcheinander geschlungener Fäden verdichtet sich rings an seinem Rande, über den hinaus die Fäden ausserordentlich weit in die aus Rundzellen bestehende Nachbarschaft vordringen. Zwischen den Fäden liegen viele einzelne Stäbchen und Stäbchenverbände. Es handelt sich also augenscheinlich um in lebhafter Entwickelung begriffene Actinomycesherde, wie denn auch nach Wolff und Israel (26) das Vordringen der Fäden in die Umgebung mit „Sicherheit eine Weiterentwickelung des Pilzes im Thierkörper beweist". Ein Segment einer solchen Druse stellt Taf. I, Fig. 3 dar.

In die Augen fallend ist ferner der Befund grosser, mit blauen Stäbchen und etwas Irispigment beladener Zellen, die sowohl in nächster Nähe der Drusen, als auch weit von ihnen entfernt in grosser Anzahl vorhanden sind. Die Contouren dieser Riesenzellen sind häufig gar nicht zu erkennen und werden nur durch die die Zelle ausfüllenden Stäbchen markirt, unter deren Masse auch der Kern verschwindet. An anderen Zellen ist jedoch der Contour deutlich, und sind auch die Kerne mit aller Klarheit zu erkennen. Festzuhalten ist, dass die Zellen nur Stäbchen ohne die mindeste Andeutung von degenerirten Elementen enthalten.

Wir werden annehmen dürfen, dass es sich hier um eine Verschleppung von lebenden Actinomycestheilen handelt.

Der erste, der mit Pilztheilen beladene Riesenzellen beschreibt, ist Johne (4), während Fischer (25) an eine Verschleppung durch Leukocyten gedacht hat, ohne Beweise dafür zu finden. Dagegen hat Babes (25) in Schnittpräparaten sehr häufig Fäden innerhalb grosser, meist kernloser Zellen gefunden. Bostroem (25), der diese Zellen eingehend schildert, hält es für wahrscheinlich, dass unter allmählicher Aufquellung und Vergrösserung der Zellen und Schwund ihrer Kerne endlich eine vollständige Auflösung des Zellleibes erfolgt, so dass der aktinomykotische Inhalt frei wird und sich in der typischen Weise zur Druse entwickeln kann.

4. Kaninchen.

Nach der am 21. XII. erfolgten Operation des linken Auges ist im Pupillarfeld ein stecknadelkopfgrosses gelblichweisses Gebilde zu sehen. Am Tage darauf ist die Cornea bis zur Undurchsichtigkeit getrübt.

Nach 85 Tagen wird das Thier getödtet, nachdem die Cornea schon seit mehr als 3 Wochen klar ist. Die Iris mit dem dicht an ihrem Rande haftenden Korn wird in Paraffin gebettet.

Die Ausbeute an verschiedenen Entwickelungsstufen der Keulen ist sehr reich. Eine sehr bunte Sammlung von Anfangsstadien umgiebt als dichter Wald die Circumferenz der Taf. II, Fig. 1 abgebildeten Druse. Es sind volllständig blaugefärbte Elemente, die gleichwohl schon Fragmentirung und Spaltung aufweisen, die gefiedert sind und unregelmässige glattcontourirte Anschwellungen zeigen. Derartige Bildungen finden sich in fast allen Schnitten, nicht selten haben sie die Form von Tannenzapfen, zuweilen weisen die Kolben nur seichte Einkerbungen an einzelnen Stellen, zumeist an der Spitze auf, Taf. II, Fig. *f*, *g*. In Taf. II, Fig. *i* ist einer von den Kolben herausgegriffen, die insofern interessant sind, als einer Ausbuchtung auf der einen Seite deren zwei auf der anderen entsprechen, während nach Bostroem (25) die Auftreibungen stets vollkommen symmetrisch auftreten. Gerade aus dieser Symmetrie aber schliesst Bostroem, dass die Bildung der Kolbenmasse im Innern der Membran des Fadens selbst stattgefunden haben muss, indem er weiterhin in ihr den Ausdruck festerer Fixationen der Membran an dem centralen Pilzfaden sieht.

An einigen Stellen sind Kolben vorhanden, deren Entstehung unmöglich durch Sprossung, vielmehr nur durch die viel umstrittene, zuerst wohl von Israel (2) beschriebene Längsspaltung bezw. durch Aufplatzen (Bostroem) zu erklären ist (Taf. II, Fig. 1): von dem verbreiterten Ende oder von der Seite her gehen tiefe Risse in die Kolbensubstanz hinein. Man wird an Holzscheite erinnert, die durch mehrere Axthiebe zerlegt

sind, welche nicht tief genug geführt wurden, so dass die Spähne nicht aus einander- bezw. abfielen. Ob die Längsspaltung aber als Entstehungsursache für die Fingerformen gelten darf, muss dahingestellt bleiben. Ich habe Complexe von Kolben gesehen, die als Anlage für Fingerformen sehr wohl gelten können, zumal wenn in Betracht gezogen wird, dass das Degenerationproduct möglicher Weise im Stande ist, mit seines Gleichen zu verschmelzen. Dabei hingen die einzelnen Componenten sicher nicht mit einander zusammen. Zwei Beispiele hierfür sind in Taf. II, Figg. 2 und 3 abgebildet.

Im Allgemeinen wird für alle bisher genannten Formen die von Bostroem (25) zugestandene Möglichkeit in Anspruch genommen werden müssen, dass eine gleichzeitige Veränderung von Pilzhülle und Pilzinhalt vorkomme.

Neben dem beschriebenen findet sich ein späteres Stadium, das der Combination von wohlerhaltenem Pilzfaden mit umgebenden Degenerationsproducten. (Taf. II, Fig. *l*—*p*.) Hier fällt vor Allem in die Augen, dass für das Verhältniss beider zu einander anscheinend gar keine Regeln bestehen. Die Degeneration kann oben oder unten beginnen, sie kann gewissermaassen dem kolbig angeschwollenen Faden eine Pseudokappe aufgestülpt haben, was mit der Anschauung von Babes (9) nicht verwechselt werden darf. Die Entartung kann ein beträchtliches Stück des Fadens erfassen, der gar nicht gequollen ist und dem ein Stück aufgetriebenen Fadens anhängt (*o*, *p*). Es kann aber auch ein gleichmässig verbreitertes Stück zu einem Theil roth und zum anderen blau sein, wobei der blaue Theil in den rothen vorgewölbt ist (*n*).

Es folgt das Stadium, in dem der blaue Faden rundum von degenerirender Substanz umgeben ist. Taf. II, Fig. 4 giebt eine Partie einer Druse wieder, die alles vereinigt, was ich habe beobachten können. Da zeigt sich denn, das die Contouren des Fadens und der Pilzscheide nicht im Entferntesten mit einander im Einklang stehen. Es weist bald der blaue Theil Anschwellungen und Verengerungen auf, während der rothe in glatten Linien ihn umgiebt, bald ist der blaue gleichmässig glatt aufgetrieben, während der rothe Theil in demselben Bereich eine lebhafte Fiederung aufweist u. s. w. Auch hier kann wieder beobachtet werden (z. B. an der langen Keule links), dass die Ausbuchtungen der rothen Substanz zu beiden Seiten der blauen keineswegs symmetrisch sind. Wir haben uns vielmehr die Keule plastisch als einen Körper zu denken, der eine Oberfläche von grösster Unregelmässigkeit aufweist, was sich ja durch die Annahme, dass die Configurirung durch Platzen der einmal vorhandenen Degenerationsproducte zu Stande kommt, sehr wohl erklären lässt.

Endlich konnte ich noch eine vierte Kategorie (Taf. I, *d, e, f, g, h*) von Keulen beobachten, die sich von den vorigen schon durch ihre Kleinheit unterscheiden. Es überwiegt in ihnen die rothe Substanz so sehr, dass die blaue nur noch in Gestalt mehr oder weniger paralleler, gelegentlich durch Querbrücken verbundener Linien imponirt. Nicht selten sind von der blauen Substanz nur noch wenige linienförmig angeordnete Punkte übrig. Eine Erklärung für diese Bilder ergiebt sich aus der Betrachtung der zahlreichen Keulenquerschnitte, die in allen Schnitten zu finden sind. Die häufigste Form ist eine blaue Scheibe, umgeben von einem concentrischen rothen Ring, also ein Querschnitt durch die gewöhnlichsten Keulen. Ferner: in einer rundlichen rothen Scheibe eine blaue Figur, die etwa einem Rückenmarksquerschnitt mit nur einer sehr tiefen Fissur gleicht. Ferner: in einer rundlichen rothen Scheibe zwei blaue Ovale, die dicht an einander liegend nur einen schmalen Spalt zwischen sich lassen; die Formen lassen sich als Querschnitte durch längsgespaltene Keulen auffassen. Ferner: in einer rundlichen rothen Scheibe eine schmale blaue Kreislinie offen oder geschlossen, oder eine schmale blaue Linie in Hufeisenform u. s. w. Denkt man sich zu letzteren Querschnitten die Längsschnitte, so resultiren ohne Weiteres die Keulen obiger vierten Kategorie.

Wie ist nun ihre Entstehung zu erklären? Auf einer Entartung der Pilzscheide allein — das liegt auf der Hand — kann sie unmöglich beruhen, ebenso wenig kann der Process den Pilzfaden in toto befallen haben. Es bleibt also nichts übrig, als noch einen dritten Modus anzunehmen, den nämlich, dass die Degeneration den Faden diffus angreift. Wodurch die verschiedene Angriffsweise der degenerativen Vorgänge bestimmt wird, bleibt eine offene Frage, die wohl erst beantwortet werden wird, wenn wir wissen, welcher chemischen Natur jene Vorgänge sind.

5. Kaninchen

erhält am 20. XII. in jedes Auge ein etwas beschädigtes Korn.

a) linkes Auge. Am 22. XII. sind zwei ungleich grosse Körnchen im reactionslosen Auge sichtbar, welche sich schnell mit einem pelzigen Belag umgeben, der sich auf constantem Umfang erhält.

Am 29. XII., i. e. nach 8 Tagen, wird das Auge in Aethernarkose enucleirt.

Es finden sich zahlreiche kleine Actinomycesherde, von denen nach allen Richtungen ein dichtes Gewirr schmaler Fäden ausgeht, welche zum Theil recht weit in das dichte umgebende Rundzellenlager vordringen. Hin und her zeigt ein Faden eine Anschwellung, einen Kolben an seinem Ende. Ein solches Fadenstück wird in einem mit Carbolfuchsin gefärbten Präparat gefunden; Faden und Kolben sind gleichmässig gefärbt.

Keulen sind nur in einem ungefärbten Präparat zu sehen. Sie sind schmäler, als man sie an den Drusen im Eiter findet, einzelne zweifellos fragmentirt.

Etwas von dem Material wird auf Agar gebracht und geht schnell an in Gestalt zahlloser kleiner, weisser Colonieen.

Es hat also im Thierkörper zweifellos Wachsthum des Actinomyces stattgefunden, denn erstens waren keine langen Fäden eingeführt, während jetzt die Fäden die Hauptmasse bilden, zweitens dringen die Fäden, wie auch für das aus dem Auge des dritten Kaninchens gewonnene Material gezeigt wurde, weit in das umgebende Zelllager vor.

b) rechtes Auge. Die Reaction ist minimal. Nach einigen Tagen sind alle Medien absolut klar; in der Kammer sind ein grosses und zwei kleine Partikelchen zu erkennen. Bald bildet sich wieder der pelzig erscheinende Belag, derart, dass die beiden kleinen Partikel in einen Rundzellenhaufen eingeschlossen und an die Linse fixirt werden.

In der linken Orbita bildet sich eine torpide Eiterung aus, die das Thier bis zu seiner am 25. I., i. e. nach 85 Tagen, erfolgenden Tödtung anscheinend in seinem Befinden nicht beeinträchtigt.

Die Linse zeigt sich bei der Section nach Entfernung der an ihr haftenden Masse stark ulcerirt. Letztere Masse besteht aus Rundzellen und im Uebrigen nicht deutlich erkennbaren Elementen.

Daneben finden sich deutliche Keulen, einige mit Fragmentirung, spärliche kurze Fäden mit Endschwellungen. Interessant ist ein Frühstadium einer Keule: der Faden mündet deutlich abgegrenzt in eine Endschwellung, die derart auf dem Faden sitzt, dass das Ganze einem Hammer aus einem Clavier ähnlich sieht, nur ohne Schichtung der Kappe.

Zwischen Cornea und Iris, die stark verzogen ist, sitzt die Hauptmasse, welche in Paraffin eingebettet wird.

Auf der Iris bleibt eine narbige Stelle zurück, in der zwei kleinste weisse Pünktchen erkennbar sind. Sie werden abgeschnitten, auf den Objectträger gebracht und mit 1proc. wässerigen Eosin begossen. Darauf erscheinen deutlich eine Menge Keulen in den verschiedensten Formen, u. a. auch jene eigenthümlichen Formationen mit den „fingerförmigen“ Fortsätzen, und massenhaft Kokken in lebhafter molecularer Bewegung.

In den Schnitten haben wir eine Druse von den übrigen zu unterscheiden, die nur insofern gleich sind, als alle Pilzelemente hier wie dort sich stark blau färben, gar nicht mit Eosin.

Die Mehrzahl der Drusen besteht aus einem centralen Lager von Kokken und sehr kurzen Stäbchen, welche mit kurzen kleinen Kolben ringsum besetzt ist, die nirgends weiter in die Umgebung eindringen. Ein sehr kleiner Herd, der fast nur aus Kolben besteht, wird von einer Seite her von einer Riesenzelle umfasst, in der ich 12 Kerne zu zählen

vermag. Möglicher Weise ist dies der Beginn einer derartigen Riesenzelle, wie Prutz (53, Taf. II, Fig. 6) sie mit 53 Kernen abbildet, die den Actinomycesherd vollständig umschliesst. Aehnliches sah Sanfelice (36) bei Leberaktinomykose.

Die eine Druse weist ein nur geringes centrales Lager auf, dafür aber eine grosse Menge höchst eigenartiger Kolben. (Taf. II, *A*, *B*.) Die Kolben zeichnen sich zunächst schon durch ihre Riesendimensionen gegenüber den anderen aus, wie aus der Vergleichung der Figuren hervorgeht. Auffallend, weil bisher nicht bekannt und beschrieben, ist sodann, dass fast alle wie mit Borsten besetzt erscheinen, die theils symmetrisch, theils asymmetrisch angeordnet sind. Die Borsten stehen bald rechtwinklig von den Kolben ab, bald schiefwinklig, sind bald kurz, bald von beträchtlicher Länge. Die Combination von Borsten, Krümmungen der Kolben und Verzweigungen führt zu den phantastischsten Gebilden, die überall im Rundzellenlager verstreut herumliegen.

Einen weiteren, bisher nicht erhobenen Befund geben die zahlreichen Riesenzellen (Taf. II, *C*, *D*, *E*, *F*), die degenerirte Pilztheile enthalten. Es sind nicht wie im Falle des 3. Kaninchens Stäbchen, sondern ausschliesslich kolbig oder sonst veränderte Actinomycesfäden, die gerade, gedreht bezw. ein- oder mehrfach gerollt und gewunden in der Zelle liegen. Von diesen zwar veränderten, aber wohlerhaltenen Fadenstücken an bis zu formlosen Klümpchen sind alle Uebergänge vorhanden. Die Einschlüsse sind dunkelblau oder röthlichblau. Die meisten Zellen sind schon mit starken Trockensystemen zu erkennen. Einige sind kernlos, in anderen sind mehrere (ich habe verschiedentlich drei gezählt) Kerne enthalten. Auf Taf. II, *G*) ist die einzige Zelle mit 4 Kernen abgebildet. Auch Riesenzellen ohne Pilzinhalt sind in grosser Zahl vorhanden.

Wir werden die hier beschriebenen Riesenzellen im Gegensatz zu den beim 3. Versuch geschilderten wohl als Zerstörer degenerirter Actinomycestheile auffassen dürfen.

Durch die Versuche an den beiden folgenden Thieren sollte ermittelt werden, ob die Keulenbildung ein Product des Actinomycesfadens oder des ihn beherbergenden Organismus sei. Zu dem Zweck brachte ich jedem Thier in das linke Auge ein lebendes Actinomyceskorn und zugleich in das rechte ein abgetödtetes, so dass also beide unter ganz gleiche Bedingungen gestellt wurden. Waren nun die Keulen ein Product des Pilzes, so mussten sie in den linken Augen zur Ausbildung kommen, während in den rechten Augen entweder die Pilzelemente ohne Keulen wiedergefunden oder als todte organische Körper resorbirt werden mussten, denn, dass die Keulen etwa gebildet und dann resorbirt wurden, war nach dem Ergebniss der ersten Versuche ausgeschlossen. Ausserdem wäre

die Keulenbildung aus dem todten Material ein Beweis gegen die Auffassung gewesen, dass die Keulen aus den Fäden entstehen, da das benutzte Material nur ganz wenig kurze Fäden enthielt.

Es wurden für jedes Paar Augen die gleichen Culturen verwendet, deren Lebensfähigkeit bezw. vollkommene Abtödtung (Erhitzen auf 90° durch $1^1/_2$ Stunden) durch Controlculturen erhärtet war.

6. Kaninchen.

a) linkes Auge. Ein lebendes Korn wird am 11. I. wohlerhalten eingeführt. Am Tage darauf ist die Cornea leicht getrübt, ohne dass das Auge sonst erheblich gereizt erscheint.

16 Tage nach der Operation ist durch die trübe Hornhautnarbe nichts zu erkennen. Am 25. Tage ist das Auge ganz reizlos und die Cornea klar. Ein kleines Korn ohne Pelz ist sichtbar.

Ganz derselbe Status wird bei der nach 81 Tagen erfolgenden Section erhoben. Das in der Iris sitzende, knapp stecknadelkopfgrosse, weissgraue Korn lässt in seinem Centrum schon mit blossem Auge einen weissen Punkt erkennen. Beim Abheben der Cornea haftet an ihr eine weissgraue Masse, die vier weisse Punkte aufweist. Beide Präparate werden in Paraffin gebettet.

Die Drusen sehen verkümmert aus. Das centrale Lager ist sehr klein und blass, enthält nur etwas mehr ganz kurze Fäden und Stäbchen, als in den früher besprochenen Präparaten zu finden waren. Keulen sind nicht vorhanden.

Den Eindruck der Verkümmerung bedingen hauptsächlich die Kolben. Sie sind schlecht gefärbt, schmal, sehr vielfach geschlängelt und gewunden, häufig aufgerollt. Fragmentirte Elemente kommen vor, die Fragmente sind aber dann sehr weit aus einander geschoben. Auch die borstigen Formen, die im vorigen Versuch so charakteristisch sind, kommen vor, nur sind die Borsten alle kurz. Verzweigungen im Bereich der Kolben sind häufiger als in anderen Fällen.

Die Rundzellen, welche die Drusen umgeben, sind relativ gut erhalten und schliessen zugleich eine sehr grosse Zahl von Riesenzellen ein. Es sind die grössten und kernreichsten Riesenzellen, die ich bei Aktinomykose gesehen habe; Pilztheile enthalten sie jedoch nur sehr selten.

b) rechtes Auge. Operation am 11. I. Da der eingeführte abgetödtete Knopf nicht in der Kammer sichtbar ist, wird angenommen, dass er mit dem Kammerwassar fortgeschwemmt sei, und ein zweites eingeführt. Bei der ersten Bewegung, die das Thier beim Erwachen aus der Narkose macht, kommt der Knopf hinter dem Irisrande zum Vorschein.

Am Tage darauf leichte Trübung der Cornea. Nach 10 Tagen findet sich in der Kammer eine fast kirschkerngrosse weisse Masse, welche wie ein lockerer Watteballen aussieht. Nach 6 weiteren Tagen liegen hinter der fast in toto getrübten Cornea zwei fast kleinerbsengross erscheinende

Ballen von dem geschilderten Aussehen. Am 25. Tage reichliche Gefässbündel auf der Cornea, die Ballen unverändert in der Kammer.

Bei der Tödtung nach 31 Tagen starke ciliare und conjunctivale Injection, der gesammte Bulbus ist entzündet. In der Kammer eine grosse gelblich-weisse Masse. Die Cornea wird möglichst steril abgehoben und von dem Inhalt der Kammer 2 Agarröhrchen beimpft, welche während 6tägiger Beobachtung steril bleiben.

Beim Abheben der Cornea bleibt der Ballen, der theilweise der Linse angelegen hat, an der Iris haften. Die Linse ist stark ulcerirt. Paraffineinbettung, Serienschnitte.

Die mikroskopische Durchsuchung aller Schnitte ergiebt, dass von dem eingebrachten Actinomyces nichts mehr vorhanden ist. Er ist vollständig resorbirt. Die Schnitte, die den Herd treffen, zeigen histologisch vollkommen das Bild der Fremdkörpereinkapselung, nur mit dem Unterschiede, dass — wie gesagt — der Fremdkörper resorbirt ist. Wir finden einen Herd von äusserst ungleich färbbaren und nicht sicher zu classificirenden Zellen, umgeben von einer Zone epitheloider und Riesenzellen. Letztere sind in sehr grosser Zahl vorhanden und vielfach von ganz erheblicher Grösse. Die Kerne sind meist sehr zahlreich und ganz verschieden angeordnet. Sie liegen bald in der ganzen Zelle zerstreut, bald mehr in der Mitte oder am Rand gehäuft. Controlfärbungen auf Tuberkelbacillen ergeben stets negative Resultate. Endlich umgiebt ein schmaler Ring von langgestreckten Spindelzellen das Ganze.

7. Kaninchen.

a) linkes Auge. Am 11. I. wird ein lebender Knopf eingebracht. Tags darauf leichte Trübung der Cornea. Nach 16 Tagen hat der Knopf mit seinem Pelz die Grösse eines kleinen Kirschkernes und scheint oben an der Iris befestigt zu sein. Am 25. Tage: Bulbus entzündet, starke doppelte Injection und Gefässbildung auf der Cornea. In der Kammer ein kleiner gelber Klumpen sichtbar, an dem ein grosser weisser Ballen hängt, der das ganze Pupillarfeld füllt.

Section am 35. Tage: Nach Entfernung der Cornea erscheint ein fast zwei Kirschkern grosser länglicher Ballen, der sich unter die Iris geschoben hat, diese vordrängend. Beide im Zusammenhang in Paraffin gebettet. — Die Linse stark arrodirt.

Die sorgfältige Durchsuchung aller Schnitte ergiebt das überraschende Resultat, dass alles resorbirt ist. Es wiederholt sich der Befund vom rechten Auge des sechsten Thieres, nur erscheinen die Riesenzellen im Allgemeinen grösser.

b) rechtes Auge. Operation am 11. I. Der todte Knopf wird beim Einbringen gequetscht, darauf ein zweiter eingeführt, der ebenso zerfällt. Die Trümmer legen sich sofort zusammen. Nach 16 Tagen sind auf der Iris, die vertical oval nach der Corneanarbe hin verzogen ist, zwei kleine

Körnchen zu sehen. Nach 25 Tagen ist die Hornhautnarbe ectatisch geworden. Der Bulbus ist entzündet wie der linke.

Section am 85. Tage post operationem: an der Corneanarbe ist eine weisse pelzige Masse adhärent, welche mit der Iris zusammenhängend sich nach der Mitte des Pupillarfeldes hinzieht. Linse ulcerirt. — Einbettung in Paraffin.

Die mikroskopische Untersuchung ergiebt genau dieselben Verhältnisse wie bei dem aus dem rechten Auge des sechsten Thieres gewonnenen Material; auch hier ist alles resorbirt.

Die oben gestellte Frage, ob die Keulen Product des lebenden Pilzes oder des umgebenden Organismus seien, dürfte nach diesen Versuchen und auf Grund der oben gegebenen Ueberlegungen dahin zu beantworten sein, dass die Keulenbildung thatsächlich nur bei lebendem Actinomyces eintritt, also eine echte Degeneration ist. Es fragt sich nun, welcher Natur ist diese Degeneration? Die Frage liesse sich nur beantworten, wenn wir wüssten, was an dem Actinomycesfaden degenerirt.

Bostroem nimmt, wie mehrfach erwähnt, an, dass die Pilzscheide das primär Degenerirende sei. Durch die Bemerkung, dass die Degeneration gelegentlich auch den Faden in toto ergreifen kann, gesteht er aber ein, dass seine erste Erklärung nicht für alle Fälle ausreicht. Durch die hier mitgetheilten Beobachtungen wird die Sache noch problematischer, denn die im dritten und vierten Versuch erhobenen Befunde lassen sich gar nicht anders erklären, als durch die Annahme eines dritten Modus, einer diffus einsetzenden Degeneration. Es bleibt also nichts übrig als zu sagen: bei der Keulenbildung des Actinomyces spielen sich innerhalb des lebenden Pilzfadens degenerative Processe ab, welche sofort den ganzen Faden oder zunächst nur einzelne Theile desselben ergreifen können.

Eine vollständige Klärung dieser Streitfrage ist nur zu erwarten von dem Studium einer grossen Zahl Kolben und Keulen, besonders der Uebergangsformen aus allen Stadien, wie es in den vorliegenden Versuchen, allerdings in kleinerem Maasstabe, zum ersten Mal gelungen ist.

Unsere Culturen sind für diese Zwecke schon lange nicht mehr brauchbar, wie die drei letzten Versuche lehren: sie haben ihre Virulenz verloren. Darauf werden wir vor Allem das Schicksal des in das linke Auge des siebenten Kaninchens eingeführten Materials beziehen müssen, welches eben seiner verminderten Virulenz wegen abstarb und dann resorbirt wurde, wozu die heftige Entzündung, die den Bulbus ergriffen hatte, das Ihrige beigetragen haben wird, was auch mit den Anschauungen von Bostroem im Einklang steht. Bostroem (25) hat nämlich der Ueberzeugung Ausdruck verliehen, dass der aktinomykotische Erkrankungs-

process um so schneller verläuft und um so grössere Ausdehnung gewinnt, je reactionsloser die Umgebung bezw. der Gesammtorganismus sich verhält, dass umgekehrt bei starker Reaction des Gewebes, in unserem Falle die Entzündung des Bulbus, der Process sich localisirt in Folge von Entwickelungshemmung und ausgedehnter Degeneration. In den Versuchen 5 und 6 erhielt sich das der gleichen Generation, aber etwas jüngeren Culturen entstammende Material in den gesunden Augen, lieferte aber die beschriebenen verkümmerten Producte.

Diese Erklärung gewinnt erheblich an Wahrscheinlichkeit durch die Beobachtung Gasperini's (32), dass Actinomycesculturen mit dem Verlust der Fähigkeit, anaërob zu wachsen, sich schwächen und schliesslich ganz unschädlich werden. Ferner: es sind Thierversuche bisher nur mit anaërob gewachsenen Culturen gelungen, unsere Versuche sind die ersten, bei denen es gelang, ein kräftiges Wachsthum aërober Culturen im Thierkörper zu sehen. Es wäre demnach unser Actinomyces gegenüber den bisher verwendeten aëroben Culturen ungewöhnlich virulent gewesen, allerdings ohne die Fähigkeit, die Virulenz lange festzuhalten.

Eine Wiederherstellung der Virulenz durch anaërobes Wachsthum wäre freilich ein Beweis für den Zusammenhang von Virulenz und Anaërobie, und doch würde der Sache noch ein Fragezeichen anhängen bleiben: der an der Granne lebende Actinomyces ist doch auch virulent, denn könnte er sonst im thierischen Organismus sich entwickeln?

Diese Verhältnisse liessen sich vielleicht wie folgt erklären: Der genügend virulente Actinomyces an der Granne kann sich gegen den Organismus wehren, bis er durch die Gewöhnung an die ihm neuen anaëroben Verhältnisse befähigt wird, den Organismus anzugreifen und zu schädigen. Wie alltäglicher Erfahrung zu Folge Mikroorganismen im erfolgreichen Kampfe mit dem Makroorganismus an Virulenz zunehmen, steigert sich auch die Virulenz des Actinomyces. Mit der Entfernung von der Granne und aus dem Thierkörper, hier also in der Cultur, muss die Virulenz nothwendig abnehmen, wird aber durch Anaërobiose aufgehalten, unter der die Virulenzsteigerung stattfand. Je schneller nun nach der Entfernung aus dem Thierkörper eine Uebertragung auf ein anderes Thier erfolgt, um so eher wird man auf Erfolg rechnen dürfen.

Meinem ehemaligen Chef, Herrn Professor Richard Pfeiffer, erlaube ich mir auch hier für seine Unterstützung und sein Interesse an diesen Untersuchungen meinen aufrichtigen Dank zu sagen.

Die Zeichnungen sind von Fräulein Gertrud Burdach (Taf. I, Fig. 1, *a—h*; Taf. II, Figg. 1, 2, 3, 4 und *a—p*) und Herrn Maler H. Braune (Taf. I, Figg. 2, 3; Taf. II, *A—G*) angefertigt.

Litteratur-Verzeichniss.

1. O. Bollinger, Ueber eine neue Pilzkrankheit beim Rinde. *Centralblatt für die medicin. Wissenschaften.* 1877. Nr. 27.

2. James Israel, Neue Beobachtungen auf dem Gebiete der Mykosen des Menschen. Virchow's *Archiv.* 1878. Bd. LXXIV.

3. Derselbe, Neue Beiträge zu den mykotischen Erkrankungen des Menschen. *Ebenda.* 1879. Bd. LXXVIII.

4. Johne, Die Aktinomykose oder Strahlenpilzerkrankung, eine neue Infectionskrankheit. *Deutsche Zeitschrift für Thiermedicin u. vergleichende Pathologie.* 1882. Bd. VII.

5. E. Ponfick, Die Aktinomykose des Menschen, eine neue Infectionskrankheit. *Festschrift zum 25jähr. Jubiläum Virchow's als Lehrer a. d. Berliner Universität.* Berlin 1882.

6. Oscar Israel, Ueber die Cultivirbarkeit des Actinomyces. Virchow's *Archiv.* 1884. Bd. XCV.

7. Bostroem, Mittheilungen über Aktinomykose. (4. Congres für innere Medicin.) *Berliner klin. Wochenschrift.* 1885. Nr. 17.

8. Derselbe, Sitzung der medicin. Gesellschaft in Giessen am 19. Febr. 1884. *Ebenda.* 1885. Nr. 1.

9. Victor Babes, Ueber einige pathologisch-histologische Methoden und die durch dieselben erzielten Resultate. Virchow's *Archiv.* 1886. Bd. CV.

10. Th. Langhans, Drei Fälle von Aktinomykose. *Correspondenzblatt für Schweizer Aerzte.* 1888. Nr. 11 u. 12. — Ref. *Centralblatt für Bakteriologie.* 1888. Bd. IV.

11. Braaz, Zur Aktinomykose. Zweigbakterien im Harn. *St. Petersburger med. Wochenschrift.* 1888. Nr. 14 u. 15. — Ref. *Centralblatt f. Bakteriol.* 1888. Bd. IV.

12. Afanassjew, Ueber die klinische Mikroskopie u. Bakteriologie der Aktinomykosis. *St. Petersburger med. Wochenschrift.* 1888. Nr. 9 u. 10. — Ref. *Centralblatt für Bakteriologie.* 1888. Bd. IV.

13. Afanassjew und Frl. Schultz, Ueber die Aetiologie der Aktinomykosis. (3. Congress der russischen Aerzte in Petersburg vom 1. bis 8. Januar 1889.) — Ref. *Centralblatt für Bakteriologie.* 1889. Bd. V.

14. L. Rütimeyer, Ein Fall von primärer Lungenaktinomykose. *Berliner klin. Wochenschrift.* 1889. Nr. 3 u. 4.

15. Otto Bujwid, Ueber die Reincultur des Aktinomyces. *Centralblatt für Bakteriologie.* 1889. Bd. VI.

16. Hanau, *Correspondenzblatt für Schweizer Aerzte.* 1889. Vgl. 25.

17. J. Mc Fadeyan, The morphology of the Actinomyces. *Brit. med. Journ.* 1889. — Ref. *Centralblatt für Bakteriologie.* 1889. Bd. VI.

18. Max Wolff und James Israel, Ueber Erzeugung von Impfaktinomykose mittels Culturen des Strahlenpilzes. (Berliner medicin. Gesellschaft.) *Berliner klin. Wochenschrift.* 1890. Nr. 13.

19. Bujwid, Hodowle promienicy. (Die Cultur des Strahlenpilzes.) *Gazeta lekarsk.* 1889. Nr. 52. — Ref. *Centralblatt für Bakteriologie.* 1890. Bd. VIII.

20. Mosselman et Liénaux, L'aktinomykose et son agent infectieux. *Annales de méd. vétér. Bruxelles.* 1890. — Ref. Baumgarten's *Jahresbericht.* 6. Jahrg.

21. M. Wolff, Cultur und Uebertragung des Actinomyces. *Münchener med. Wochenschrift.* 1890. Nr. 12.

22. Kischensky, Ueber Actinomycesreinculturen. *Archiv für experimentelle Pathologie und Pharmakologie.* 1890. Bd. XXVI.

23. N. Protopopoff u. Hans Hammer, Ein Beitrag zur Kenntniss der Actinomycesculturen. *Zeitschrift für Heilkunde.* 1890. Bd. XI.

24. Korsak, Zur Frage über Actinomyces an Getreidegrannen. *Archiv für Veterinärwissenschaften.* 1890. — Ref. Baumgarten's *Jahresbericht.* 8. Jahrg.

25. Bostroem, Untersuchungen über die Aktinomykose des Menschen. Ziegler's *Beiträge zur pathol. Anatomie u. zur allgem. Pathologie.* 1891. Bd. IX.

26. M. Wolff und J. Israel, Ueber Reinculturen des Actinomyces und seine Uebertragbarkeit auf Thiere. Virchow's *Archiv.* 1891. Bd. CXXVI.

27. Legrein, Sur un cas d'actinomycose de la face. *Annales de dermatologie et de syphilidol.* 1891. — Ref. Baumgarten's *Jahresbericht.* 7. Jahrg.

28. Th. Domec, Contribution à l'étude de la morphologie de l'actinomyces. *Archives de méd. expér. et d'anat. pathol.* 1892. T. IV. — Ref. Baumgarten's *Jahresbericht.* 8. Jahrg.

29. G. Hesse, Ueber Aktinomykose. *Deutsche Zeitschrift für Chirurgie.* (Festschrift für C. Thiersch.) 1892. Bd. XXXIV.

30. O. Lanz, Ueber Perityphlitis actinomycotica. *Correspondenzblatt f. Schweizer Aerzte.* 1892. Nr. 10 u. 11. — Ref. *Centralblatt für Bakteriologie.* 1893. Bd. XIV.

31. L. Dor, Une observation d'actinomycose de la joue et du maxillaire inférieur droit, avec propagation au poumont droit. *Gazette hebdom. de méd. et de chir.* 1893. Nr. 4. — Ref. Baumgarten's *Jahresbericht.* 9. Jahrg.

32. G. Gasperini, Versuche über das Genus Actinomyces. (Mittheilungen aus dem XI. internationalen Congresse in Rom 1894.) — Ref. *Centralblatt für Bakteriol.* Bd. XV.

33. A. Coppen-Jones, Ueber die Morphologie und systematische Stellung des Tuberkelpilzes und über die Kolbenbildung bei Aktinomykose und Tuberculose. *Centralblatt für Bakteriologie.* 1895. Bd. XVII.

34. Jurinka, Ein Beitrag zur Aetiologie der Zungenaktinomykose. *Beitr. zur klin. Chirurgie.* 1895. Bd. XIII.

35. Ziegler, Demonstration von Actinomyces-Reinculturen in der Sitzung des ärztl. Vereins München am 9. Jan. 1895. *Münchener med. Wochenschr.* 1895. Nr. 16.

36. Fr. Sanfelice, Beiträge zur Kenntniss der Aktinomykose der Leber bei den Rindern. *Archiv für wissenschaftl. und prakt. Heilkunde.* — Ref. *Centralblatt für Bakteriologie.* 1896. Bd. XIX.

37. D. Korsak, Eine verzweigte Bakterie an den Grannen von Weizenspreu. *St. Petersburger Archiv für Veterinärwissenschaft.* 1896. — Ref. Baumgarten's *Jahresbericht.* 12. Jahrg.

38. G. Gasperini, Nuove ricerche sull' actinomicosi sperimentale. *Annali d'Igiene sperim.* 1896. Vol. VI. — Ref. Baumgarten's *Jahresbericht.* 12. Jahrg.

39. A. Aschoff, Ein Fall von Lungenaktinomykose. *Berliner klin. Wochenschrift.* 1895. Nr. 34, 35 u. 36.

40. L. Bérard, De l'actinomycose humaine. — La fréquence en France: nécessité et moyens de la reconnaitre; données cliniques; diagnostic et traitement. *Gazette des hôpitaux.* 1896. Nr. 26.

41. Urban, Demonstration von Actinomycesculturen in der biolog. Abtheilung des ärztl. Vereins in Hamburg am 10. Novbr. 1896. *Münchener med. Wochenschrift.* 1897.

42. Friedrich, Ueber strahlenpilzähnliche Wuchsformen des Tuberkelbacillus im Thierkörper. *Deutsche med. Wochenschrift.* 1897. Nr. 41.

43. Unna, *Deutsche Medicinalzeitung.* 1897. Nr. 6.

44. Ernst Delbanco, Eine neue Strahlenpilzart nebst Bemerkungen über Verfettung und hyaline Degeneration. *Münchener med. Wochenschrift.* 1898. Nr. 2.

45. J. Bernheim, Ueber einen bakteriologischen Befund bei Stomatitis ulcerosa. *Centralblatt für Bakteriologie.* 1898. Bd. XXIII.

46. Rudolf Abel, Zur Bakteriologie der Stomatitis und Angina ulcerosa. *Ebenda.* 1898. Bd. XXIV.

47. Vincent, *La Semaine méd.* 1898. Nr. 14. Vgl. 46.

48. Lemoine, *Ebenda.*

49. N. Berestnew, Aktinomykose u. ihre Erreger. *Dissertation.* Moskau 1891. — Ref. *Centralblatt für Bakteriologie.* 1898. Bd. XXIV.

50. Derselbe, Ueber Pseudoaktinomykose. *Diese Zeitschrift.* 1898. Bd. XXIX.

51. M. Wolff u. J. Israel, Zur Actinomycesfrage. Virchow's *Archiv.* 1898. Bd. CLI.

52. F. Harbitz, Bidrag til laeren om actinomyces hominis. *Norsk Magazin for Laegevidensk.* 1898. — Ref. Baumgarten's *Jahresbericht.* 14. Jahrg.

53. W. Prutz, Die Behandlung der Aktinomykose mit Jodkalium. *Mittheilungen aus den Grenzgebieten der Medicin und Chirurgie.* 1898. Bd. IV.

54. R. Behla, Ueber die systematische Stellung des Erregers der Aktinomykose. *Centralblatt für Bakteriologie.* 1898. Bd. XXIII.

55. V. Lachner-Sandoval, *Ueber Strahlenpilze.* Strassburg 1898.

56. Johannes Seitz, Bacillus hastilis. *Diese Zeitschrift.* 1899. Bd. XXX.

57. H. Salomon, Bakteriologische Befunde bei Stomatitis und Tonsillitis ulcerosa. *Deutsche med. Wochenschrift.* 1899. Nr. 19.

58. E. Levy, Ueber die Actinomycesgruppe (Actinomyceten) und die ihr verwandten Bakterien. *Centralblatt für Bakteriologie.* 1899. Bd. XXVI.

59. Hayo Bruns, Zur Morphologie des Actinomyces. *Ebenda.* 1899. Bd. XXVI.

60. Paul Krause, Beitrag zur Kenntniss des Actinomyces. *Ebenda.* 1899. Bd. XXVI.

61. O. Lubarsch, Zur Kenntniss des Strahlenpilzes. *Diese Zeitschrift.* 1899. Bd. XXXI.

62. C. Benda, Die morphologische Bedeutung der Actinomyceskolben. Berliner med. Gesellschaft 16. Mai 1900. *Deutsche med. Wochenschrift.* 1900. Nr. 21.

63. L. Bérard et J. Nicolas, Note sur la résistance des spores de l'actinomyces. *Compt. rend. hebd. de la Soc. de Biol.* 1900. Oct. 19. — Ref. *Centralblatt f. Bakteriol.* 1901. Nr. 2.

64. Carl Sternberg, Zur Kenntniss des Actinomycespilzes. *Wiener klinische Wochenschrift.* 1900. Nr. 24.

65. Zenthöfer, Ueber das Verhalten der Choleraculturen in Hühnereiern. *Diese Zeitschrift.* 1894. Bd. XVI.

66. G. Bunge, *Lehrbuch der physiologischen u. pathologischen Chemie.* Leipzig 1889. 2. Aufl.

67. W. Kruse, Systematik der Streptotricheen in C. Flügge, *Die Mikroorganismen.* II. Leipzig 1896.

Erklärung der Abbildungen.

(Taf. I u. II.)

Die den Zeichnungen zu Grunde gelegten Präparate entstammen dem

1. Versuch: Taf. I, Fig. 1.
3. Versuch: Taf. I, Fig. 2, Fig. 3; *a*, *b*, *c*.
4. Versuch: Taf. I *d*—*h*; Taf. II, Figg. 1, 2, 3, 4 *a*—*p*.
5. Versuch: Taf. II, *A*—*G*.

Einige Bilder weisen (leider irreparable) Unrichtigkeiten auf.

In Fig. 2, Taf. I sind sämmtliche kolbigen Anschwellungen zu roth, sie müssen mit einem starken blauen Ton gedacht werden. Ebenso sind die Pilztheile in *C* und *G* Taf. II blauer.

Endlich weist die Zelle *G*, Taf. II, 4 Kerne auf, nicht 3, wie gezeichnet.

[Aus dem Privatlaboratorium im Alexanderhaus, Sanatorium der Evang. Kurgemeinde in Davos.]

Tuberkelbacillenzüchtung aus Bakteriengemischen und Formaldehyddesinfection.

Von

Dr. Carl Spengler.

Flügge empfiehlt seine Formaldehyd-Desinfectionsmethode, welche er zuletzt detaillirt im Klinischen Jahrbuch[1] beschrieben hat, als zuverlässig gegenüber „Diphtheriebacillen, Pestbacillen, Tuberkelbacillen, Milzbrandsporen, Influenza-Cholerabakterien, Streptokokken". Die Wirkung des Formaldehyds sei mangelhaft und unsicher gegenüber dem Staphylococcus pyogenes aureus, ferner gegenüber sehr widerstandsfähigen Sporen von Saprophyten.

Aus diesen Darlegungen würde folgen, dass überall da, wo Staphylococcus aureus abgetödtet ist, alle Keime, welche uns bei der Wohnungsdesinfection interessiren können, auch abgetödtet sein müssten.

Wie wir sehen werden, trifft dies nicht zu. Die Resistenzverhältnisse der Bakterien gegen Formaldehyd liegen wesentlich anders, als Flügge annimmt. Die Tuberkelbacillen sind ganz ungleich widerstandsfähiger als Staphylococcus aureus, sogar resistenter als sporenhaltige Bakterien, die in fauligem Sputum angetroffen werden. Es ist deshalb die Flügge'sche und jede andere Formaldehyd-Desinfectionsmethode ebenfalls, wenn bei ihrer Prüfung der Staphylococcus aureus und nicht der Tuberkelbacillus als Testobject benutzt wurde, als unbrauchbar zur Desinfection von Phthisikerräumen zu erklären.

Durch tägliche Untersuchung von desinficirtem Sputum, das auf Leinwand, Flanell oder anderen beliebigen Stoffen festgeklebt und eingetrocknet

---

[1] Die Wohnungsdesinfection durch Formaldehyd auf Grund praktischer Erfahrungen. Abdruck aus dem *Klinischen Jahrbuch*. Im Auftrage des königl. preuss. Hrn. Ministers der geistlichen, Unterrichts- und Medicinalangelegenheiten u. s. w. Bd. VII. Jena 1900.

ist, und nach der Desinfection, auf feste Nährböden übertragen, zur Quellung gebracht wird, kann man sich leicht davon überzeugen, dass die Tuberkelbacillen in diesen gequollenen Krusten sich lebhaft zu entwickeln pflegen, wenn Staphylococcus aureus abgetödtet ist. Lebhafte Entwickelung der Tuberkelbacillen findet auch dann noch beinahe ausnahmslos statt, wenn die für den aureus ausreichende Abtödtungszeit und Formaldehydmenge weit überschritten wurden. Eine Vernichtung der Tuberkelbacillen auch in dünnen, trocknen Sputumlagen und selbst im feuchten Sputum etwas dickerer Lage (1 bis 2 mm) ist nach Flügge's Methode vollkommen ausgeschlossen. Deshalb eignet sich die Formaldehyddesinfection auch zur Züchtung der T.-B. aus Bakteriengemischen.

Es kommt häufig vor, dass die Tuberkelbacillen, welche sich innerhalb der ersten 8 Tage deutlich, oder auch sehr stark angereichert hatten, in der 2. oder 3. Woche in den Sputummassen absterben und spurlos aus ihnen verschwinden. Diese Erscheinung hat nichts mit der Formaldehydwirkung zu thun. Sie gehört zu den alltäglichen Beobachtungen bei den Reinzüchtungsversuchen nach Kitasato[1] und auch nach meiner Waschsedimentirmethode[2], wenn nicht rechtzeitige Uebertragungen auf frische Nährböden vorgenommen werden. Kitasato schloss aus diesen negativen Culturresultaten, weil er keine primären Thierexperimente vornahm, die normal färbbaren Tuberkelbacillen des Sputums seien meist abgestorben. Ich habe bei der Nachprüfung von Kitasato's Methode mit dem gleichen Sputum, das, frisch gewaschen, zu Sputumausstrichen und Thierimpfungen benutzt wurde, positive Thierexperimente und negative Culturresultate erzielt.

Dabei stellte ich in der ersten Woche deutliche Tuberkelbacillen-Anreicherung in den Culturen fest und dennoch war nach 3 Wochen kein Tuberkelbacillus mehr in den Sputumausstrichen zu finden. Es sterben eben, wie ich schon früher mitgetheilt habe, die Tuberkelbacillen durch das Freiwerden und die Diffusion von Kernsäuren beim Kernzerfall ab. Die baktericide Wirkung der Nucleïnsäuren ist von H. Kossel[3] für Cholera- und andere Bacillen und für Kokken festgestellt worden. Für die Tuberkelbacillen habe ich sowohl die baktericide Wirkung der a- als auch der b-Säure und der Mischung der beiden Säuren in den verschiedensten Verhältnissen untersucht und festgestellt.

---

[1] S. Kitasato, Gewinnung von Reinculturen von Tuberkelbacillen u. s. w. *Diese Zeitschrift.* 1892. Bd. II.

[2] C. Spengler, Zur Diagnose und Prognose der Misch- und Begleitinfection bei Lungentuberculose. *Centralblatt für Bakteriologie.* 1901. Bd. XXX.

[3] H. Kossel, Ueber die Einwirkung der Nucleïnsäure auf Bakterien. *Verhandlungen der physiologischen Gesellschaft zu Berlin.* Jahrg. 1893—1894. 2. Febr. 1894.

In Uebereinstimmung damit steht, dass man mit einem kernarmen oder kernfreien Sputum, d. h. mit einem leukocytenfreien, viel leichter Tuberkelbacillen-Culturen erzielt. Allerdings giebt es auch hier scheinbare Ausnahmen, auf die ich hier nicht näher eingehe.

Meine zahlreichen Anreicherungsversuche der Tuberkelbacillen im Sputum beweisen, dass alle normal färbbaren Tuberkelbacillen des Sputums lebens- und entwickelungsfähig sind. Auch die pathologischen Formen sind es,. nur in geringerem Grade. Und da es mit Hülfe von Formalin ausnahmslos gelingt, die Misch- und Begleitbakterien jeden Sputums abzutödten, ohne den Tuberkelbacillen ihre Entwickelungsfähigkeit zu nehmen, kann ich das auch für die Sputa behaupten, welche von Phthisikern mit Mischinfection stammen. Bei solchen gelang es früher nicht, Sicheres über die Virulenz der Tuberkelbacillen zu erfahren, da es unmöglich war, die Tuberkelbacillen aus solchen Sputis rein zu züchten und das Thierexperiment scheitert häufig an der Secundärinfection.

Zu ganz den gleichen Schlüssen über die Lebensfähigkeit der Sputum-Tuberkelbacillen ist auch Hesse[1] durch die Anreicherungen derselben auf seinem neuen Nährboden gekommen.

Die Schwierigkeiten der Tuberkelbacillen-Züchtung aus dem gemischt inficirten Sputum sind indess auch durch das Formalin und die öfteren Umzüchtungen nicht ganz beseitigt. Immerhin kann man sich unter Zuhülfenahme des Hesse'schen oder meines Nährbodens auf diese Weise von der Lebensfähigkeit der Tuberkelbacillen jeden Sputums überzeugen. Eine Anreicherung der Tuberkelbacillen gelingt immer, die Züchtung dagegen zuweilen nur unter Vornahme gewisser Modificationen des Züchtungsverfahrens.

Für die Untersuchungen über Formaldehyddesinfection ist es zweckmässig, statt des Hesse'schen einen Nährboden zu benutzen, welcher dem Wachsthum der Tuberkelbacillen und der Secundärbakterien vortheilhaft ist. Ein solcher ist der von mir benutzte Somatose-Heyden-Glycerinagar.[2]

Nährstoff Heyden	5·0	1000,0 Aq. destill.
Somatose	5·0	
NaCl	5·0	
Glycerin	30·0	
Agar	15·0	
Krystallsoda	2—4 grm.	

[1] Bezirksarzt Dr. W. Hesse, Ein neues Verfahren zur Züchtung des Tuberkelbacillus. *Diese Zeitschrift.* 1899. Bd. XXXI.

[2] Das Wachsthum der Secundärbakterien ist bei diesen hohen Alkalitätsgraden kein optimales, dasjenige der Tuberkelbacillen dagegen ein weit besseres, als auf irgend einem der uns bekannten Nährböden, weil letztere zu schwach alkalisch für die Tuberkelbacillen sind.

Züchtung der Tuberkelbacillen aus Bakteriengemischen nach Formalinabtödtung der Begleit- und Mischbakterien.

Sehr zahlreiche Versuche führte ich mit Formalin (Schering) aus, welches in Petri'schen Doppelschalen und hauptsächlich bei mittleren Temperaturen zur Verdunstung gebracht wurde, um eine sichere Abtödtung der Begleit- und Mischbakterien ohne nennenswerthe Schädigung der Tuberkelbacillen zu erzielen.

In der That gelingt es so in einfachster Weise, ohne Voraussetzung besonderer technischer Fertigkeiten, die Tuberkelbacillen aus den meisten Sputen, ferner aus gemischt inficirtem Caverneninhalt, Eiter u. s. w. rein zu cultiviren. Selbst aus gemischt inficirtem Sputum mit wenig Tuberkelbacillen sind Züchtungen zuweilen noch möglich.

Anreicherungen gelingen dagegen ausnahmslos, so dass man nie im Zweifel darüber bleibt, ob die Tuberkelbacillen eines Phthisikersputums lebensfähig seien oder nicht.

Sogar die Anzüchtung von Tuberkelstäbchen aus Tuberkelbacillensplittern[1] in reinen Splittersputen, die kein einziges untrügliches Stäbchen aufweisen und bisher nicht als tuberculöse, infectiöse Sputa angesehen werden konnten, ist eine relativ leichte Aufgabe.

Als Tuberkelbacillensplitter bezeichne ich die meist „venös“ bis schwärzlich gefärbten, aus dem Kettenverband herausgetretenen isolirten, oder in Gruppen zusammenliegenden Tuberkelbacillenkörner, welche im Kettenverband, die Stäbchennatur des Tuberkelbacillus noch markirend, uns lange bekannt und als Involutionsformen bezeichnet worden sind.

Man beobachtet Splitterbildung aus normalen Stäbchen hauptsächlich bei Tuberculösen, welche unter fortschreitender Besserung ihres Zustandes mittlere T.-R.-Dosen erreichen und zwar unter lebhaften Localreactionen an der Injectionsstelle, welche stets von correspondirenden an den Krankheitsherden begleitet werden. Letztere sind leukocytärer Natur und lassen sich mikroskopisch im Sputum nachweisen. Ferner finden sich Splitter bei gesund aussehenden Menschen, die gelegentlich einmal etwas Auswurf, im Uebrigen aber das Befinden vollkommen gesunder Menschen haben können, die aber auf Tuberculin excessiv reagiren, und zwar allgemein und local.

Splitterbefund im Sputum deutet, wenn er ausgeprägt ist, stets auf ungünstige Lebensbedingungen der Tuberkelbacillen auf dem Wirtorganismus, auf energische Abwehr der Infection durch den Körper, also

---

[1] Carl Spengler, Ueber das Koch'sche T.-R. u. Tuberkelbacillensplitter. *Wiener med. Wochenschrift* 1902. Nr. 14

weniger auf den passiven, kernfesten Zustand der Immunität[1], als vielmehr auf den activen der Heilung; dieser charakterisirt sich durch locale Hyperleukocytose und Leukolyse mit Schädigung, bezw. Abtödtung der Tuberkelbacillen unter Splitterbildung.

Ich bin damit beschäftigt, noch einfachere, schneller als in Tagen, schon in Stunden, zum Ziele führende Methoden zum Auswachsen von Tuberkelstäbchen aus Splittern zu finden. Wiederholt ist das bereits gelungen, so dass eventuell eine brauchbare Methode daraus wird.

Die Formalinmethode ist indess schon so zuverlässig, dass sie mit dem Thierexperiment concurriren kann. Unter besonderen Umständen übertrifft sie dasselbe wahrscheinlich. Es kommt nämlich vor, dass Thiere nach Verimpfung von Sputum mit normal färbbaren Tuberkelbacillen gesund bleiben. Normal gefärbte Tuberkelbacillen des Sputums sind aber immer entwickelungsfähig, also auch sicher infectiös, wenn die Infectionsbedingungen sich günstiger gestalten.

Das Thierexperiment wird man mit Vortheil secundär mit partiell sterilisirtem Sputum und nach 1 bis 2tägiger Tuberkelbacillen-Anreicherung vornehmen, wenn eine Abtödtung der Splitter und vereinzelter Stäbchen in den Ausstrichen zu befürchten ist. Der Vortheil der Ausschaltung von Secundärinfectionen ist dabei nicht zu unterschätzen. Auch die Sedimentirungen können secundär unter weiterem Pankreatinzusatz und Alkalisirung vorgenommen werden.

Die Züchtungsmethode ist kurz folgende:

Eine Petrischale wird mit einer oder auch einer doppelten Lage Filtrirpapier ausgekleidet. Auf den Boden der unteren Schale legt man ein denselben bedeckendes Blatt gewöhnlichen oder gehärteten Filtrirpapieres. Dieses nimmt das Sputum auf und zwar ca. 3 ^{ccm} eines Ballens, welcher etwa in einer Dicke von 2 bis $2^1/_2$ ^{mm} ausgebreitet wird.

Auf diese Schale wird nun ein den Schalenrand allseitig um einige Centimeter überragendes Filtrirpapierblatt gelegt und der Schalendeckel mit etwas Druck so auf die untere Schale gestülpt, dass das Papier sich dem Deckelinnern allseitig innig anschmiegt. Ueberragende Papiertheile schneidet man ab.

Die Schalenauskleidung dient zur Aufnahme des Formalins. Sie verhindert auch, dass unter dem Deckel sich ansammelnde Condenswassertröpfchen auf das Sputum zurückträufeln.

Einer besonderen Abdichtung der Schale bedarf es nicht; eine gewisse Ventilation scheint im Gegentheil vortheilhaft. Zu gross darf sie natürich auch nicht sein. Dafür sorgt bei Verwendung der alten Petrischalen

[1] Carl Spengler, Zur Tuberculin-Discussion in der Gesellschaft der Charité-Aerzte zu Berlin. *Berliner klin. Wochenschrift.* 1898. Nr. 21.

die zwischen die beiden Schalen befindliche Lage Filtrirpapier in ausreichender Weise.

Die versuchsfertige Schale wird in eine Temperatur von 20 bis 25° C. gebracht. In solchen Temperaturlagen bewegen sich die Luftschichten auf dem Brutapparat oder die Luft in dessen nächster Nähe.

Bei diesen Temperaturen erfolgt die Abtödtung aller Sputumbakterien, ausgenommen der Tuberkelbacillen, innerhalb von 1 bis 3 Stunden bei Verwendung von 3 bis 5 Tropfen Formalin in einem Raum von ca. 100 ccm, den die Petri'schen Doppelschalen ungefähr fassen.

Die Tuberkelbacillen - Anreicherung macht raschere Fortschritte in einem Sputum, welches man mit Pankreatinpulver zart bestreut und dann mit ihm vermengt hatte, als ohne Pankreatinzusatz. Ich empfehle deshalb, das Sputum vor der Formalindesinfection in dünner Lage zu bestreuen. Das Pankreatin verdaut die schleimigen Massen des Auswurfs in den Culturen und beseitigt dadurch ein nicht unwesentliches Hemmniss für das Tuberkelbacillenwachsthum; die die Tuberkelbacillen - Entwickelung hemmende Wirkung des Schleimes geht auch daraus hervor, dass die Tuberkelbacillenzüchtungen direct aus der Lunge leichter gelingen, als aus Sputum desselben Individuums. Von den vielen Hunderten von Formalinversuchen führe ich hier nur einige an.

Sie reichen hin, dasjenige, was ich über die Resistenz der verschiedenen Bakterienarten gegen Formalin gesagt habe, zu bestätigen und setzen jeden Bakteriologen in Stand, darnach Züchtungen der Tuberkelbacillen aus Bakteriengemischen, bezw. Anreicherungen vorzunehmen.

1. Versuch. 5 Tropfen Formalin wirken $^3/_4$ Stunden bei 18° C. Verwendete Sputummenge $2^1/_2$ ccm. Das Sputum enthält Tuberkelbacillen, culturell Staphylococcus aureus und Streptokokken.
Relative Feuchtigkeit der Zimmerluft 65 Procent.

Das Sputum, welches von vornherein nicht sehr feucht war, ist während der $^3/_4$stündigen Exposition erheblich eingetrocknet. Der Schalendeckel ist mit feinen Condenswassertröpfchen dicht besetzt.

Mikroskopischer Befund nach der Exposition: Das Präparat ist partiell säurefest, die Tuberkelbacillen sind dunkelviolett, die Begleitbakterien dunkelblauschwarz, die Zellkerne tief dunkelviolett. Dieser Befund ist bemerkenswerth, denn man kann aus ihm — aus der Stärke der Beizwirkung durch die Formaldehyddämpfe — mit Sicherheit schliessen:

1. Dass die Tuberkelbacillen an Entwickelungsfähigkeit etwas eingebüsst haben. Das ist der Fall, wenn sie dunkelviolett erscheinen. „Arteriell" oder leicht „venös" sich färbende Tuberkelbacillen besitzen dagegen noch volle Entwickelungsfähigkeit.

2. Dass die Begleit- bezw. Mischbakterien todt sind. Das ist ohne Ausnahme der Fall, sobald die Formalinwirkung so intensiv war, dass sie tief dunkelblau, bezw. schwärzlichblau sich tingiren, also wesentlich intensiver als unter gewöhnlichen Umständen.

3. Dass die Zellkernbeizung so weit gediehen ist, die Zellkerne vor raschem Zerfall in den Culturen zu schützen.

Culturresultat: (Das Sputum wurde, wie stets, in dicker Lage auf der Glycerinagarfläche ausgebreitet.) Culturen zeigen nach 48 Stunden und auch späterhin und auch in Ueberimpfungen keine Colonieen von Strepto- oder Staphylokokken. Nach 14 Tagen Colonieen von Tuberkelbacillen. Das Tuberkelbacillenwachsthum war in den ersten Tagen deutlich verzögert.

Es wird nicht mit allen Sputen, besonders nicht mit ganz feuchten, oder bei Verwendung grösserer Quantitäten, als 3 ccm gelingen, in $^3/_4$ Stunden mit 5 Tropfen Formalin Staphylococcus aureus sicher abzutödten. Hier ist es gelungen, weil das Sputum für den Raum von 100 ccm nicht zu viel Feuchtigkeit hatte.

2. Versuch. 10 Tropfen Formalin (frisch, sauer). Sputum enthält Tuberkelbacillen 2 (vergl. meine Scala a. a. O.). Culturell: Staphylococcus aureus und Streptococcus. Es ist geballt und mässig feucht. Expositionszeit: 1 Stunde, Temperatur 23° C. Relative Feuchtigkeit im Zimmer 55 Procent.
Culturresultat: Staphylococcus aureus und Streptococcus todt. Reincultur von Tuberkelbacillen.

3. Versuch. 10 Tropfen Formalin. Sputum enthält: Tuberkelbacillen 1—2, Z.-K. 2, B.-B. 0—1. Expositionszeit: $1^1/_2$ Stunden, Temperatur $22^1/_2$° C. Relative Feuchtigkeit nicht notirt.
Culturresultat: Staphylococcus aureus und Streptococcus todt. Reincultur von Tuberkelbacillen auf Glycerinagar und Blutserum. Das Wachsthum der Tuberkelbacillen war ein stark verzögertes.

4. Versuch. Das Sputum enthält Tuberkelbacillen, culturell Staphylokokken und Streptokokken. 20 Tropfen Formalin. Expositionszeit: 2 Stunden, Temperatur 29° C. Relative Feuchtigkeit 45 Procent. Nach der Desinfection erhaltenes Culturresultat: Begleitbakterien todt. Tuberkelbacillen entwickeln sich auf Somatose-Heyden in Reincultur.

5. Versuch. Formalinzüchtung der Tuberkelbacillen aus gemischt inficirtem Caverneninhalt, von abgestrichenen gemischt inficirten Käsemassen von excidirten tuberculösen Lungentheilen eines an acuter Mischphthise Verstorbenen. Neben den Tuberkelbacillen, die zahlreich vorhanden sind, lassen sich culturell Staphylokokken und Streptokokken nachweisen.

In jede Petrischale kam ungefähr die gleiche Quantität der tuberculösen Lungenmassen, ca. $2^1/_2$ bis 3 ccm und excidirte tuberculöse Lungenstücke von der Grösse 3:5·5 mm. 10 Tropfen Formalin wirken 3 Stunden lang bei 25° C. auf die Käsemassen und den Caverneninhalt und die Lungen-

stücke: dann werden die Objecte auf Schrägagar gebracht. Reincultur von Tuberkelbacillen aus allen Theilen. (In einem einzigen Röhrchen war eine Verunreinigung.)

Die Tuberkelbacillen wurden auch rein gezüchtet aus den excidirten tuberculösen Lungentheilen, in deren Tuberkel eine Anreicherung der Tuberkelbacillen stattfand, so dass die oberflächlichen tuberculösen Herde weicher wurden und abgestrichen und übertragen werden konnten.

Formalin-Pankreatinzüchtung der Tuberkelbacillen.

1. Versuch. 3^{cmm} gemischt inficirten Sputums (Tuberkelbacillen, Staphylokokken und Streptokokken) werden in 2^{mm} dicker Lage ausgebreitet, mit Pankreatinpulver bestreut und innig vermengt 2 Stunden lang bei 25° C. 5 Tropfen Formalin exponirt. (Das Pankreatinpulver ist discontinuirlich bei Trockenhitze sterilisirt.) Ausstriche dick angelegt. Keine Entwickelung von Begleitbakterien, dagegen lebhafte der Tuberkelbacillen. In der Stammcultur und in den Ueberimpfungen Reincultur von Tuberkelbacillen.

2. Versuch. Auf 3^{ccm} fäuliges, mit Pankreatinpulver vermengtes tuberculöses Sputum wirken 5 Tropfen Formalin 2 Stunden lang bei 27° C. In den Ausstrichen kein Wachsthum von Secundärbakterien. (In der Controlcultur waren Tuberkelbacillen, Staphylokokken, Streptokokken und Sporen bildende Fäulnissbakterien.)
Sowohl in der Stammcultur als in den Ueberimpfungen Reincultur von Tuberkelbacillen.

3. Versuch. Ein in Wasser untersinkender Sputumballen wird in gewöhnlichem Leitungswasser sorgfältig geschwenkt und von seinen ihm anhaftenden Schleimtheilen befreit. Er enthält Strepto- und Staphylokokken (wie immer culturell nachgewiesen) und wenige Tuberkelbacillen neben vereinzelten Splitterhäufchen, viel elastisches Gewebe und tuberculöses Granulationsgewebe neben vereinzelten Leukocyten.
Der ausgebreitete Ballen wird mit Pankreatin vermengt $1^1/_2$ Stunden lang bei 24° C. 3 Tropfen Formalin exponirt.
In den Ausstrichen keine Begleitbakterien. Schon nach 2 Tagen sehr starke Tuberkelbacillenanreicherung und grosse Splitterhaufen.
In den Stammausstrichen und in den Ueberimpfungen Reincultur von Tuberkelbacillen.

Formalin-Pankreatinanzüchtung von Tuberkelbacillen aus Splittern. (Reines Splittersputum.)

3 Tropfen Formalin wirken bei 25° C. $1^1/_2$ Stunden auf 3^{ccm} in $2^1/_2{}^{mm}$ dicker Lage ausgebreitetes, mit Pankreatinpulver vermengtes Sputum. Das Sputum enthält neben Splittern Staphylo- und Streptokokken. In den Ausstrichen keine Secundärbakterienentwickelung. Mikroskopisch sind solche nachzuweisen. Es handelt sich aber um abgetödtete Keime, die in ihrem coloristischen Verhalten sich kaum von lebenden unterscheiden lassen.

Nach 2 Tagen in den meisten Gesichtsfeldern Splitterhäufchen. Die einzelnen Splitter haben den Farbstoff ebenso gut zurückgehalten, wie „venös“ gefärbte Tuberkelbacillen. Ferner findet man in sehr vielen Gesichtsfeldern normal färbbare, ausgewachsene Tuberkelbacillen. Oft sitzen die Stäbchen einem Splitter auf, wie der Kirschenstiel der Kirsche. Der Splitter ist meist doppelt so dick, wie das Stäbchen. Definitive Reinculturen konnten nicht gewonnen werden. Mit dem Einsetzen des Kernzerfalles des kernreichen Sputums starben Splitter und Tuberkelbacillen in der Cultur ab. Immerhin war der tuberculöse und infectiöse Charakter des Sputums durch die Anzüchtung erwiesen.

Diese Versuchsresultate ändern sich unter Vornahme aller möglichen Versuchsmodificationen nur unwesentlich. Je mehr die Temperatur der Körpertemperatur sich nähert, ohne zu rasch trocknend auf die Substrate zu wirken, desto intensiver werden Tuberkelbacillen geschädigt. Das Resistenzverhältniss der Bakterien unter einander ändert sich damit aber keineswegs.

Für die Züchtungen empfiehlt es sich, möglichst kleine Formalindosen zu wählen, welche die Begleitbakterien unter Schonung der Tuberkelbacillen vernichten. Rationell sind deshab die Uebertragungen des exponirten Sputums in einstündigen Intervallen.

Mit 3 bis 5 Tropfen Formalin pro Petrischale erreicht man so zu sagen ausnahmslos die gewünschte partielle Sputumsterilisirung, vorausgesetzt, dass man nicht zu grosse Sputummengen und nicht dünnflüssiges Sputum wählt.

Auf diese Weise gelingen auch die Anreicherungen und Anzüchtungen von Tuberkelbacillen aus Splittern, wie der letzte Versuch zeigt. Die Splitter sind indess weniger resistent als Tuberkelbacillen selbst. Dies gilt jedenfalls für diejenigen Splitter, welche nur noch andeutungsweise säurefest, der schützenden Wachshülle, welche die charakteristische Färbung giebt, verlustig gegangen sind.

Bei der Herstellung der Culturen vermeide man die Berührung der trocken gebliebenen Partieen des Filtrirpapiers, auf welchem das Sputum ausgebreitet wurde, da nur feuchte sicher steril werden. Es ist ferner angezeigt, besonders bei sehr kernreichen Sputis, Sputumtheile auf der Agarzunge und so auf der Glaswand der Culturröhrchen zu fixiren, dass nur eine Verbindungsbrücke mit dem feuchten Nährboden bestehen bleibt. Es findet dann nämlich in manchen Fällen hier noch lebhafte Tuberkelbacillenanreicherung statt, wenn die Tuberkelbacillen des Agarbelages selbst in Folge besonders ungünstiger Verhältnisse von Kernauflösung und Nucleïnsäurediffusion abgetödtet wurden. In den angereicherten Glaswandpartikeln hat man unter solchen Umständen einen Beweis dafür, dass die Tuberkelbacillen lebend sind, aber unter lebhafter Leukolyse auf der Nährbodenfläche zu Grunde gehen.

Die Tuberkelbacillenvernichtung und Auflösung in den Culturen geht ausnahmslos genau parallel der Leukolyse, vorausgesetzt, dass nicht sofortige Säurebindung stattfinde. Säurebindung findet meist statt, wenn die Ausstriche nicht sehr dick gemacht und rechtzeitig übergeimpft werden, oder wenn man einen Sputumbrocken so in das Condenswasser taucht, dass der grösste Theil, ca. $^3/_4$ desselben, untergetaucht ist und $^1/_4$ aus der Flüssigkeit heraussieht. Das Sputum wird dabei lebhaft von dem alkalischen Condenswasser durchfeuchtet und die Säure kommt nicht voll zur Wirkung. Nach 2 bis 3 Tagen kommt es zur Tuberkelbacillenvermehrung, so dass man nun in Intervallen Ueberimpfungen auf die Agarfläche machen kann.

Ueber den Kernreichthum eines Sputums kann man sich täuschen, wenn man denselben nach einem Ziehl'schen Präparat oder auch nach mehreren solchen beurtheilt. Es giebt Sputa, welche frei von zelligen Elementen zu sein scheinen. Es färben sich weder nach Ziehl, noch nach Pfeiffer Leukocyten. Nach vollendeter Formalindesinfection und event. ein- oder mehrtägigem Aufenthalt des ausgestrichenen Sputums im Brütschrank erweist sich das Sputum als aussergewöhnlich leukocytenreich. Im Allgemeinen begegnet man solchen Sputen nur bei Tuberculinpatienten und ich muss annehmen, dass diese der Färbung unzugänglichen Zellen ihre volle Vitalität noch besitzen und sich deshalb nicht färben. Die Reactionszellen sind nämlich mononucleäre Elemente, aus denen erst nach und nach polynucleäre werden. Diese letzteren färben sich immer und werden auch als dem Untergang geweihte Elemente aufgefasst.

Mit solchen leukocytenreichen und für die Züchtungen sehr ungeeigneten Sputen verfährt man mit Rücksicht auf die drohende Abtödtung der Tuberkelbacillen beim Kernzerfall und der Säurediffusion in der Weise, dass Ueberimpfungen von dick angelegten Stammausstrichen gemacht werden, sobald man keine lebhafte Vermehrung oder gar beginnende Abtödtung der Tuberkelbacillen beobachtet oder man macht den Condenswasserversuch. Schliesslich bleibt auch noch die Verwendung der angereicherten Glaswandpartikel übrig. Selbst in diesen angereicherten Partikeln sterben die Tuberkelbacillen oft noch ab, wenn sich in dem auf der Nährbodenfläche ausgebreiteten Belag nun rasche Leukolyse[1] einstellt.

Dass das abtödtende Agens Nucleïnsäuren sind, lässt sich durch Triacet nachweisen. So erklärt sich auch der Parallelismus zwischen Leukolyse und Tuberkelbacillenauflösung einerseits und zwischen Kernconservirung und Tuberkelbacillenanreicherung andererseits, wie in den

[1] Zum Studium der baktericiden, leukolytischen Vorgänge empfehle ich die Verwendung von neutral reagirendem Agar.

Glaswandpartikeln, die zur Kernlösung und Säurediffusion zu wenig Feuchtigkeit zugeführt bekommen.

Die Tuberkelbacillenzüchtung gehört — nach dieser Methode ausgeführt — zu den einfachsten Aufgaben des Bakteriologen, während man ihre Züchtung früher selbst aus rein tuberculösen Substraten für ein besonderes Kunststück hielt.

Der Hesse'sche Nährboden hat uns unzweifelhaft in der Züchtung der Tuberkelbacillen einen Schritt weiter gebracht. Indessen möchte ich ihn doch nicht als einen electiven bezeichnen. Es wachsen auch andere Bakterien als Tuberkelbacillen auf ihm. Das Wachsthum ist allerdings ein verzögertes.

Vor Hesse will Hueppe[1] durch eine Plattenmethode Tuberkelbacillen aus Bakteriengemischen des Sputums rein gezüchtet haben.

Anfangs verwendete er bei 58 bis 60° discontinuirlich sterilisirtes, 1 Procent Agar enthaltendes Blutserum. Später impfte er steril aufgefangenes oder sterilisirtes, auf 37° erwärmtes Blutserum, machte Verdünnungen und goss dann Platten mit verflüssigtem und wieder bis zur Verflüssigungsgrenze abgekühltem Agar.

Ich habe diese Methode vor bald 10 Jahren im Auftrage von Geheimrath Koch genau nach Hueppe's Angaben und ferner unter Vornahme aller möglichen Modificationen nachgeprüft: immer mit dem gleichen negativen Erfolg.

Die Methode wäre an sich hübsch erdacht, sie leidet aber an einem principiellen Fehler. Untergetauchte Tuberkelbacillen-Reinculturen starben ohne Ausnahme ab. Auch im Sputum, welches ganz untergetaucht bleibt, sterben die Tuberkelbacillen ab. Nur vorübergehende Entwickelung kommt im Sputum vor. Lebhaft ist sie dann, wenn nur Partieen des partiell sterilisirten Sputums untergetaucht sind, und ein Theil aus der Flüssigkeit hervorragt und wenn rechtzeitig Ueberimpfungen vorgenommen werden. Diese günstigen Verhältnisse kommen aber für die Hueppe'schen Platten gar nicht in Frage.

Denn die Sputumpartikel werden bei der Hueppe'schen Methode von einer Agarschicht umschlossen und dann überholen die Begleitbakterien die Tuberkelbacillen im Wachsthum und vernichten sie. Schon dieser letzte Umstand allein wird Jedem, der sich mit Plattenculturen aus Sputum beschäftigt hat, die Erfolglosigkeit des Hueppe'schen Verfahrens als selbstverständlich erscheinen lassen.

Die Züchtungen gelingen auch in Sauerstoffatmosphäre niemals. Das Verfahren ist unbrauchbar.

[1] *Centralblatt für Bakteriologie.* 1887. Bd. I. S. 20.

Schlusssätze.

Aus den Anreicherungen und Züchtungen der Tuberkelbacillen aus Sputum müssen wir schliessen, dass alle normal färbbaren Tuberkelbacillen im phthisischen Auswurf leben und entwickelungsfähig sind. Auch die pathologischen Formen sind es, mit Ausnahme vielleicht der zarten filiformen Stäbchen. Auch die Tuberkelbacillensplitter, welche noch eine gewisse Säurefestigkeit besitzen, ihrer Wachshülle nicht ganz verlustig gegangen sind, sind entwickelungsfähig. Sie wachsen unter günstigen Bedingungen zu normalen Stäbchen aus. Das Auftreten von Körnung im Tuberkelbacillus und die Bildung von freien Splittern deutet stets auf ungünstige Entwickelungsbedingungen.

Die Tuberkelbacillen leukocytenreicher Sputa sterben oft in den Sputumausstrichen ab und werden rasch aufgelöst, wenn nicht durch rechtzeitige Ueberimpfungen auf frische, stark alkalische Nährböden unter energischem Verreiben der Sputumtheile auf der Nährbodenfläche oder durch Glaswandagar-Ausstriche dem Säuretod vorgebeugt wird.

Die Säuren, welche hier zur Wirkung gelangen, sind hauptsächlich bei der Kernauflösung diffundirende Kernsäuren. Abtödtung und Auflösung der Tuberkelbacillen gehen vollkommen parallel der Cariolyse und Säurediffusion. Sie fehlen in kernfreien, alkalischen Sputis und da, wo kein Kernzerfall und in Folge mangelnder Feuchtigkeitszufuhr keine Säurediffusion zu Stande kommen.

Das tuberculöse Granulationsgewebe vermag die Tuberkelbacillenentwickelung nicht zu hemmen, weil die Kerne arm an Kernsäuren sind.

Wie in der Cultur, so vollzieht sich auch im reagierenden Organismus, sei es spontan oder nach Tuberculineactionen, die Tuberkelbacillenabtödtung durch Hyperleukocytose und nachfolgende Leukolyse.

Die Metschnikoff'sche Phagocytose spielt bei der Tuberculose keine Rolle. Es müssten sonst die Tuberkelbacillen gerade da, wo die Zellen erhalten bleiben, vernichtet werden. Es ist aber gerade das Gegentheil der Fall, so dass nicht daran zu zweifeln ist, dass der Organismus sich chemischer Mittel zur Abwehr der Tuberculose bedient, nämlich der Kernsäuren.

Die Formalinmethode ist ein werthvolles diagnostisches und prognostisches Hülfsmittel, da man jederzeit in einfachster Weise sich durch Anreicherungs- bezw. Züchtungsversuche über die vorhandene Vitalität der Tuberkelbacillen orientiren und therapeutische Maassnahmen controliren kann.

Die Methode concurrirt in ihrer Zuverlässigkeit mit dem Thierexperiment und sie ermöglicht letzteres mit Ausschluss der störenden Zufälle der Secundärinfection.

Die Sedimentirverfahren werden mit Vortheil durch die Anreicherung und eventuelle Züchtung ersetzt, eventuell kann eine secundäre Sedimentirung vorgenommen werden.

Kritik der Flügge'schen Desinfectionsmethode.

Vor Jahresfrist habe ich im Centralblatt für Bakteriologie[1] die Voraussetzungen, unter denen Formaldehyd desinficire, kurz skizzirt, denn es schien mir gefahrvoll, sich einer Desinfectionsmethode anzuvertrauen, welche die wichtigste Bakterienart, die Tuberkelbacillen, nicht abzutödten vermochte. Meine damaligen Behauptungen und Entgegenhaltungen sind jetzt, nach einem Jahre, in einem Punkte, aber in einem sehr wichtigen bestätigt worden, und zwar aus dem Flügge'schen Institut selbst, gegen welches meine Thesen vornehmlich gerichtet waren. Man hat dort ebenfalls gefunden, dass das Formaldehyd trockenes Sputum mangelhaft desinficire und dass eine Durchfeuchtung nothwendig wäre.[2]

An der Breslauer Methode ist indess nichts geändert worden, soviel mir bekannt, obgleich dies in einfacher Weise unter Beibehaltung der Apparate und ohne in Betracht kommende Mehrkosten möglich gewesen wäre.

Das Verfahren Flügge's besteht, wie bekannt, darin, dass mit der Vergasung von Paraformpastillen gleichzeitig die Verdampfung von Wasser vor sich geht. Diese gleichzeitige Wasserverdampfung soll nach Flügge das gasige Formaldehyd vor Polymerisirung, vor Paraformbildung und dem Unwirksamwerden der Gasdesinfection bewahren.

Es bildet sich nun aber bei trockener Vergasung in einem nicht mit Wasserdampf gesättigten Raume niemals Paraform, wie mir zahlreiche Versuche in Trockenatmosphäre gezeigt haben. Selbst bei Vergasung von 105 Pastillen pro Cubikmeter Raum in einer Atmosphäre mit nur 5 Procent relativer Feuchtigkeit wird kein Paraform gebildet. Das Formaldehyd wirkt ausserdem bei Trockenvergasung feuchten Infectionssubstraten gegenüber intensiver baktericid, als bei feuchter Vergasung. Das widerlegt ebenfalls die Flügge'sche Ansicht vom Unwirksamwerden des Formaldehyds durch Paraformbildung bei der Paraformvergasung ohne gleichzeitige Wasserverdampfung. Diese Flügge'sche Maassnahme ist nach dieser Seite hin also vollkommen überflüssig. Sie ist aber nicht nur über-

[1] *Centralblatt für Bakteriologie.* 1900. Bd. XXVIII.
[2] Franz Steinitz, Die Beseitigung und Desinfection des phthisischen Sputums. *Diese Zeitschrift.* 1901. Bd. XXXVIII. S. 141—142.

flüssig, sondern sie schädigt die Formaldehydwirkung direct, und zwar in zweierlei Art. Erstens bildet sich in dem mit Wasserdampf gesättigten Raum, weil die Condenswassertröpfchen Formaldehydgas absorbiren, wässeriges Formalin. Dieses desinficirt auch, aber nur oberflächlich. Das ist die eine Art der Entwerthung der Gasdesinfection. Der Ueberschuss von Formaldehyd bei der Bildung von 40 procentiger Formaldehydlösung wird Paraform. Das ist die zweite Art der Entwerthung.

Flügge erreicht somit durch die Einführung der Wasserverdampfung das Gegentheil von dem, was er erstrebte. Seine Maassnahme entspringt der richtigen, aber falsch interpretirten Beobachtung, dass Formaldehydgas nur feuchte Objecte desinficire und trockene Infectionsstoffe nahezu unberührt lasse. Diese Thatsache hat aber nichts mit Paraformbildung zu thun, sie wird durch das Wesen der Formaldehydwirkung bedingt. Formaldehyd wirkt nur dann voll abtödtend auf Bakterien, wenn ihnen Feuchtigkeit entzogen werden kann. Das Gas dringt in den Bakterienleib ein und muss in loco eine wässerige Lösung bilden können, dann erfolgt Abtödtung. Dass die baktericide Wirkung in dieser Weise vor sich geht, lässt sich durch Fuchsinfärbung — Ziehl'sche Färbung — jeweilen leicht nachweisen. Es stellt sich Beizung, Gewebehärtung mit partieller Säurefestigkeit ein. Das Princip der Wasserverdampfung wäre vollkommen richtig, wenn sie lediglich den Zweck verfolgte, die Infectionssubstrate vor Beginn der Pastillenvergasung zu durchfeuchten.[1] Ich habe dies schon früher in der erwähnten Arbeit ausgesprochen. Schon die in dünner Lage eingetrockneten Sputumtheile bieten der Durchfeuchtung erhebliche Schwierigkeiten; die Geschwindigkeit der Durchfeuchtung wechselt ferner, wie mir zahlreiche Versuche gezeigt haben, recht erheblich 1. mit dem Grade der vorhandenen Eintrocknung, 2. mit der Beschaffenheit des Sputums selbst, 3. mit den hydrophilen Eigenschaften der Stofftheile, auf welchen Sputum zur Eintrocknung gelangt, ob auf Holz, Eisen, Leinwand, Flanell, Glas u. s. w. und 4. mit der Temperatur und relativen Feuchtigkeit des Raumes. Die Wasserverdampfung Flügge's müsste, wenn wir alle diese Punkte in's Auge fassen, im Minimum 24 Stunden vor Beginn der Pastillenvergasung im abgedichteten Raum vorgenommen werden, um durchfeuchtend zu wirken, und selbst nach so langer Zeit sind trockene Sputumschichten in wasserdampfgesättigter Atmosphäre nicht immer feucht genug für die Desinfection geworden, wenn pro 100 ^{cbm} Raum 3 Liter Wasser verdampft

[1] Nach diesem Princip verfährt Oberstabsarzt Dr. Lübbert, Chefarzt in Deutsch-Südwestafrika, und erzielte gute Desinfectionsresultate. Vgl. *Deutsche militär-ärztliche Zeitschrift.* August 1901. — Die Resultate müssten noch besser sein, wenn der Raum bei Beginn der Vergasung nicht mehr wasserdampfgesättigt wäre.

wurden. So ist denn auch bei der einzeitigen Methode Flügge's natürlich an eine Durchfeuchtung von Sputumtheilen während einer 7stündigen Desinfection gar nicht zu denken. Zur Durchfeuchtung feiner Stäubchen wird sie wohl ausreichen. Wir können aber nicht mit der Möglichkeit oder gar Wahrscheinlichkeit rechnen, dass in einem Phthisikerraum die infectiösen Keime nur in Gestalt feinster Sputumstäubchen vorkommen. Angenommen, dies wäre der Fall, so müsste auch für diese optimalen Verhältnisse erst noch der Beweis erbracht werden, dass die Tuberkelbacillen in feinsten Theilchen auch wirklich abgetödtet werden. Ich muss dies einstweilen bezweifeln, denn die Abtödtung gelingt nicht sehr viel leichter in dünnen und feinsten Sputumlagen, als in dickeren; in feuchten eher, als in trockenen.

Die Formaldehyddesinfection muss aber noch einen weiteren Factor berücksichtigen, den die Flügge'sche Methode ebenfalls vernachlässigt, nämlich die Temperatur des Desinfectionsraumes. Mit Erhöhung der Temperatur steigert sich die Desinfectionskraft des Formaldehyds wesentlich. Im kalten Raum mit niederer Temperatur (Versuchstypus III) werden auch leicht abtödtbare Bakterien, wie Streptokokken, nur von grösseren, als den gebräuchlichen Formaldehydquantitäten berührt. Die Winterdesinfectionen in mangelhaft vorgeheizten Räumen sind deshalb auch den Sommerdesinfectionen gegenüber minderwerthig. Hierauf hat vor Jahren Coppen-Jones in einem Bericht an den Davoser Aerzteverein hingewiesen und die kalten Zimmerwände für den ungünstigen Ausfall der Formaldehyddesinfection verantwortlich gemacht.

Ein Desinfectionsverfahren, welches in den allerverschiedensten Klimaten und bei allen möglichen Temperaturen zur Anwendung kommt, und dessen Wirksamkeit von der Temperatur so sehr abhängt, kann nicht umhin, auch diesem Moment Rücksicht zu tragen, wenn es berechtigten Anspruch auf Zuverlässigkeit erheben will.

Um den Forderungen der Chemie und der Bakteriologie gerecht zu werden, müsste das Verfahren etwa folgendermaassen gehandhabt werden:

1. Wasserverdampfung mit dem Flügge'schen Apparat ca. 24 Stunden vor Beginn der Pastillenvergasung, und zwar im abgedichteten Raum.

2. Im Winter und an kalten Tagen überhaupt, wenn das Thermometer unter 18° C. zeigt, Vorheizung des Desinfectionsraumes auf ca. 18 bis 20° C. Vor Beginn der Vergasung muss die Heizung vollendet und die Ofenklappen müssen geschlossen sein, um Abfluss von Formaldehydgasen durch den Kamin zu verhindern.

3. Pastillenvergasung in dem nicht mit Wasserdampf gesättigten Raum. Die Desinfection soll 24 Stunden dauern. Pro Cubikmeter müssen grössere, mindestens doppelt so grosse Paraformmengen als bisher vergast werden.

Meines Erachtens werden auch durch dieses modificirte und wirksamere Verfahren Tuberkelbacillen nicht mit Sicherheit, selbst nicht in kleineren Sputumtheilchen, vernichtet. In ihrer Vitalität dürften sie dagegen erheblich geschädigt werden.

Für alle sichtbaren Sputumtheile empfiehlt sich dringend Sublimatdesinfection mit starken Lösungen (20 proc.). Die Phthisikerräume müssen ferner nach der Formaldehyddesinfection einer gründlichen manuellen Reinigung durch Schmierseife und eventuell Lysol unterzogen werden.

Das Sublimat ist kein so hervorragendes Sputumdesinfectionsmittel, wie gewöhnlich angenommen wird. Die Tuberkelbacillen widerstehen in einem Ballen von der Grösse 6:8 mm der abtödtenden Wirkung einer 1 pro mille Lösung bis zu 6 Tagen.

Wir haben darnach alle Ursache, den bestehenden Desinfectionsmethoden nicht all' zu grosses Vertrauen entgegenzubringen und Grund genug, nach neuen Körpern zu suchen, welche den Tuberkelbacillen gegenüber als wirksamer sich erweisen.

Es ist viel schlimmer, sich sorglos in einem angeblich desinficirten Phthisikerzimmer aufzuhalten, als in einem Raum, dessen Infectiosität uns wahrscheinlich ist.

Hier anschliessend möchte ich meine Untersuchungsmethoden und für die einzelnen Versuchstypen einige Beispiele mittheilen, um die vorstehenden Thesen zu stützen.

Zahlreiche Versuche wurden vorgenommen in künstlichen Desinfectionsräumen von bestimmtem Rauminhalt, und so eingerichtet, dass an einem Thermometer der jeweilige Stand der Temperatur, an einem Haarhygrometer die relative Feuchtigkeit abgelesen und der Process der Pastillenvergasung und der Wasserverdampfung durch ein Fenster beobachtet werden konnten.

Die Desinfectionskammern gestatten die Heizung von aussen oder von innen. Sie sind eisern und doppelwandig. Die Pastillenvergasung und die Wasserverdampfung konnten in der einen Kammer gleichzeitig oder nach einander und mit beliebiger Erhöhung der Temperatur des Innenraumes vorgenommen werden. Beide Kammern erlaubten eine hermetische Abdichtung. Wenn Flammen im Inneren brannten, musste bis zur Vollendung der Vergasung und Wasserverdampfung etwas Luft zugeführt werden, dann wurde hermetisch abgeschlossen. Es wurde ferner das amtlich hier eingeführte Flügge'sche Verfahren in geheizten und ungeheizten Räumen geprüft, als einzeitige Methode nach Flügge's Vorschrift, und in meiner zweizeitigen Modification mit und ohne Heizung des Desinfectionsraumes. Viele Hunderte von Versuchen wurden ferner ausgeführt mit

Schering'schem Formalin, welches in Doppelschalen bei 18 bis 27° C. und auch bei höheren Temperaturen verdunstete.

Als Testobjecte kamen, den Forderungen der Praxis gemäss, hauptsächlich Tuberkelbacillen haltige Sputa mit Streptokokken und Staphylococcus aureus zur Verwendung. Auch faulige Sputa, Sputa mit Influenzabacillen, mit Tetragenus u. s. w. wurden benützt. Sie wurden theils feucht, theils trocken, theils an Glas, an Leinwand-, Flanell-, Filtrirpapier-, Holzstückchen u. s. w., in dünner oder dicker Schicht eingetrocknet, exponirt. Die Temperaturen in den Desinfectionsräumen schwankten zwischen 11 und 70° C. Die relative Feuchtigkeit bewegte sich zwischen 5 und 100%, die Paraformmenge pro Cubikmeter Raum zwischen 2 und 105 grm, die Formalinmengen, welche zur Verdunstung kamen, zwischen ½ und 10 Liter und darüber.

Auf Glas festgetrocknete Sputumkrusten kratzte ich nach Vollendung des Versuches mit sterilen Instrumenten ab und übertrug sie auf Glycerinagar (Hesse's bezw. meinen Somatose-Heyden-Nährboden).

Die Leinwand-, Flanellfetzel u. s. w. übertrug ich auf den gleichen, frisch hergestellten, möglichst feuchten Nährboden und machte nach erfolgter Quellung der Krusten Abimpfungen zum Nachweis der Lebensfähigkeit der Begleit- bezw. Mischbakterien. Die Anreicherung der Tuberkelbacillen beobachtet man durch mikroskopische Untersuchung der quellenden Krusten. 24 Stunden lang verbleiben die Röhrchen ohne Kappenverschluss im Brütschrank, dann erhalten alle Röhrchen durchlochte Kappen. Noch feuchte Sputa werden am besten zunächst in dicker Lage auf der Agarfläche ausgebreitet. Nach 2 bis 3 Tagen beginnt man mit Ueberimpfungen, welche, wie die Stammcultur, jeden 2. bis 3. Tag mikroskopisch auf das Verhalten der Tuberkelbacillen zu prüfen sind.

Alle diese Versuche haben ohne Ausnahme ergeben, dass die Tuberkelbacillen des Sputum — selbst durch Vergasung von solchen Riesenmengen wie 105 grm Paraform pro Cubikmeter Raum — in 24 Stunden nicht abgetödtet werden[1], wenn die Sputumschichten auch so dünn eingetrocknet waren, dass sie dem Auge und damit der Sublimatdesinfection leicht entgehen können, ferner dass die Abtödtung von allen Begleitbakterien und auch der Staphylococcus aureus im Vergleich zum Tuberkelbacillus leicht gelingt, zumal bei erhöhter Temperatur und in feuchten Substraten.

Versuchstypus I (mit hohen Temperaturen).

Versuch 1. Desinfection trockener Objekte mit 105 Paraformpastillen pro Cubikmeter Raum im trockenen Raum bei hoher Temperatur.

[1] Siehe Versuchstypus I, 3 und 4.

Die relative Feuchtigkeit im Desinfectionsraum beträgt im Maximum 30% bei 18° C. Sie sinkt mit Erhöhung der Temperatur auf 70° C. naturgemäss sehr bedeutend, der ungefähren Schätzung nach auf 5%. Gemessen konnte sie leider nicht werden.[1]

Das Sputum ist eingetrocknet

1. auf Flanell,
2. auf Leinwand,
3. auf Filtrirpapier,
4. in etwas dickerer Schicht auf Glas.

Die Temperatur des Raumes wird innerhalb von 30 Minuten wie im nachstehenden Versuch von 16 auf 68° C. erhöht. In der gleichen Zeit ist auch die Pastillenvergasung auf einem flachen Platinschälchen, welches auf dem Boden der aus Eisenblech gearbeiteten und mit Gas von aussen geheizten Kammer sich befindet, vollendet. Die Kammer ist hermetisch abgedichtet. Dauer der Desinfection $24\frac{1}{2}$ Stunden. $\frac{1}{2}$ Stunde bei aufsteigender Temperatur von 16 auf 68° C., ca. 2 Stunden von 68 auf 16° C. fallend, der Rest der Zeit bei 16 bis 17° C.

Nach Vollendung des Versuchs wird die Sterilisationskammer geöffnet und auf die ev. Bildung von Paraform untersucht. Es zeigt sich keine Spur davon. Der Formaldehydgeruch in der Kammer ist sehr intensiv. Die Fetzchen haben sich in der hochgradig trockenen Atmosphäre aufgerollt. Sie werden auf feuchten Nähragar gelegt und einige Tage bis zur erfolgten Quellung des sehr stark eingetrockneten Sputums unter Kappenabschluss der Röhrchen bei Brüttemperatur gehalten.

Die Ueberimpfungen zeigen, dass Staphylokokken und Streptokokken abgetödtet wurden. In 1 und 2 sind auch die Tuberkelbacillen vernichtet, in 3, dem auf Filtrirpapier eingetrockneten Sputum, zeigt sich vorübergehend eine deutliche Tuberkelbacillenentwickelung, noch deutlicher ist letztere im Sputum 4, in welchem auch noch in der Ueberimpfung lebhafte Entwickelung erfolgte. Die weiteren Ueberimpfungen versagen dagegen. Das Sputum war sehr kernreich, und man konnte den parallelen Verlauf von Leukolyse, Säurediffusion und Tuberkelbacillenabtödtung genau verfolgen.

Die Tuberkelbacillenvernichtung war nicht das Werk des Formaldehyds, wie bei 1 und 2, sonst müsste sie sich wie hier gleich gezeigt haben. Bei 3 und 4 gelang sie deshalb nicht, weil diese Sputa am längsten Trockentemperaturen exponirt und auch in dickerer Schicht als 1 und 2 eingetrocknet waren. Die Sputumauftragungen hatte ich so gewählt, wie sie etwa beim Abwischen eines auf Bettzeug geschleuderten Ballens vorkommen, wenn letzterer mit Papier oder dem Taschentuch,

[1] Bei 37° beträgt die relative Feuchtigkeit noch 10 bis 15 Procent, so dass die Schätzung von 5 Procent bei 70° kaum zu hoch sein dürfte.

welches die Kranken meist benützen, um das anstössige Objekt möglichst den Augen ihrer Umgebung zu entziehen, entfernt wird. Hydrophile poröse Wäsche saugt hierbei immer eine ganz erkleckliche Menge des eitrigen Ballens auf und beim Abwischen pressen die Kranken ein noch grösseres Quantum in die Stoffe hinein. Es entzieht sich ein solcher Sputumfleck, wenn er ganz trocken geworden ist, gar zu leicht dem Auge und bleibt dann undesinficirt. Die Beschmutzung von Glastheilen mit Sputum kommt in praxi auch vor, und sie kann ebenfalls Infectionen vermitteln, wenn auch nicht so leicht, wie die Verunreinigung von biegsamen Stofftheilen. Beim Biegen einer eingetrockneten Kruste bricht letztere, und es spritzen infectiöse Theilchen grösseren und kleineren Kalibers auf grosse Distanzen. Sie werden dann zertreten und aufgewirbelt.

Versuch 2. Wirkung der Formaldehydgase von 40 Pastillen pro Cubikmeter Raum im trockenen Raum auf feuchte Sputa bei hoher Temperatur. Dauer des Versuches 30 Minuten.

Die Luft des Raumes wird während der Vergasung von 20 auf 70° C. erhöht.

Die Temperatur des mit Gas geheizten Trockenschrankes, welcher vollkommen abgedichtet ist, steigt folgendermaassen:

In 5 Minuten von 20° auf 32° C.,
„ 10 „ „ 32° „ 60° „
„ 5 „ „ 60° „ 65° „
„ 10 „ „ 65° „ 70° „.

Als Testobject dient eine 3 mm dicke Sputumlage auf Filtrirpapier (ca. 3 ccm Sputum). Das Sputum enthält Tuberkelbacillen, Staphylococcus aureus, albus und Streptokokken.

Das Sputum ist nach Beendigung des Versuches — nach 30 Minuten — nahezu vollkommen eingetrocknet.

1. Ausstrich der noch feuchten Theile auf Somatoseglycerinagar.
2. Steril ausgeschnittene Theile werden ebenfalls auf Somatoseagar übertragen.

Im 1. Stammausstrich: Reinculturen von Tuberkelbacillen, ebenso aus den Ueberimpfungen.

Aus den Ueberimpfungen von 2. ebenfalls Reincultur von Tuberkelbacillen. Keine Begleitbakterien zur Entwickelung gelangt.

Die Desinfectionsresultate von Versuch 1 und 2 sind in einem gewissen Sinne einander vergleichbar. Da bei 2 nach halbstündiger Einwirkung des Formaldehyds das feuchte Sputum bei Intaktheit der Tuberkelbacillen nahezu völlig eingetrocknet, also in den Zustand erhöhter Resistenz, wie die Sputa von Versuch 1, eingetreten war, hätte auch eine 24 stündige Desinfection den Tuberkelbacillen in dem in dickerer Schicht eingetrockneten Sputum sicherlich nichts mehr gethan. Andererseits sind die Begleit-

bakterien während der halbstündigen Trockendesinfection bei hoher Temperatur ebenso vernichtet worden, wie bei 1 nach $24\frac{1}{2}$ stündiger Dauer des Versuchs. Dieser Versuch zeigt, wie wichtig es ist, der Temperatur im Versuchsraum Rechnung zu tragen und dass die grössten Formalinmengen das Desinfectionsresultat mit Bezug auf die Tuberkelbacillen nicht wesentlich zu beeinflussen vermögen, ob ein Sputum nun feucht oder trocken exponirt worden sei. Die Resistenz der Tuberkelbacillen ist hier eine beinahe absolute, verhältnissmässig wenig von der Sputumumhüllung abhängige. Versuch 2 zeigt ferner, dass die Trockenvergasung sehr wirksam ist und keine Paraformbildung bedingt. Die Desinfection bei 2 würde bei einer 24stündigen Versuchsdauer und bei mittlerer, z. B. Körpertemperatur, event. wirksamer ausfallen, weil die Sputumeintrocknung sich dabei verzögert haben würde, so dass dem Formaldehyd länger Gelegenheit geboten worden wäre, seine höchste Wirksamkeit zu entfalten.

Versuchstypus II (mit mittleren Temperaturen).

Versuch 1. Desinfection feuchten Sputums durch Vergasung von 40 Pastillen (à 1 ^{grm} Paraform) pro Cubikmeter Raum unter gleichzeitiger Wasserverdampfung nach Flügge bei mittlerer Temperatur.

Temperatur bei Beginn 22° C.

Relative Feuchtigkeit des Raumes 50 Procent.

Als Testobject dient feuchtes Sputum in 2 Schalen, die auf dem Boden der künstlichen Desinfectionskammer aufgestellt sind. Die Sputumschicht hat eine Dicke von 2 ^{mm}. Das Sputum enthält Tuberkelbacillen in mässiger Menge, Staphylococcus aureus und albus und Streptokokken. Es ist auf Filtrirpapier ausgebreitet; die eine Schale ist offen, die andere mit Filtrirpapier bedeckt. Während der Vergasung der Pastillen und der Wasserverdampfung (30 ^{ccm} pro Cubikmeter) steigen die Temperatur innerhalb und die relative Feuchtigkeit, letztere bis zur Sättigung; die Temperatur bis 26° C.

Bis zur Vollendung der Vergasung wurde nicht hermetisch abgedichtet, sondern soviel Luft zugelassen, als nothwendig war, um die Flammen nicht erlöschen zu lassen.

Dann völlige Abdichtung.

Der Versuch ist nach 24 Stunden vollendet.

Das Thermometer ist auf 19° C. gefallen, die relative Feuchtigkeit beträgt 100%. Die Sputa sind zu Krusten eingetrocknet. Sie werden mit steriler Schere ausgeschnitten und auf Nährböden übertragen, die Sputumschicht nach oben. Nach 24 Stunden Aufenthaltes im Brütapparat haben die Krusten sich etwas aufgeweicht. Die mikroskopische Untersuchung nach 48 Stunden ergiebt Anreicherung der Tuberkelbacillen. Theile des Sputums werden auf frische Nährböden ausgestrichen, um das weitere Wachsthum der Tuberkelbacillen und ev. der Begleit- bezw. Mischbakterien zu beobachten. Nach weiteren 24 Stunden in keinem Ausstrich Staphylokokken oder Streptokokken, dagegen massenhaft Tuberkelbacillen in dichten Haufen.

Die weitere Beobachtung der Stammculturen und deren Abimpfungen, die in Abständen von 2 Tagen jeweilen gemacht wurden, ergaben Reinculturen von Tuberkelbacillen in allen Röhrchen.

Trotz des nahezu 10 fachen Multiplums der von Flügge für die Abtödtung aller Bakterien als ausreichend bezeichneten Paraformmenge, trotz Anwendung feuchten Sputums und höherer Abtödtungstemperatur und dreimal längerer Desinfectionszeit haben die Tuberkelbacillen ihre volle Lebens- und Entwickelungsfähigkeit bewahrt.

Versuch 2. Desinfection feuchten Sputums durch trockene Vergasung von 40 Pastillen pro Cubikmeter Raum bei mittlerer Temperatur.

Temperatur des Raumes bei Beginn des Versuchs 20° C.

Testobject: Feuchtes, Tuberkelbacillen, Staphylococcus aureus und Streptokokken haltiges Sputum wird in 2 mm dicker Lage auf Filtrirpapier gestrichen und feucht in einer Schale, die mit Filtrirpapier bedeckt ist, in den Raum gestellt. Die Desinfection dauert 25 Stunden.

Das Sputum ist darnach nahezu vollkommen eingetrocknet und morsch.

Im Ausstrich Tuberkelbacillen rothviolett, Begleitbakterien intensiv dunkelblau, tief blau gefärbte Zellkerne: für starke Formalinwirkung charakteristische Färbenüancen, aus denen man auf Abtödtung der Begleitbakterien, auf Beizung der Kernelemente und auf erhaltene Entwickelungsfähigkeit der Tuberkelbacillen mit Sicherheit schliessen kann.

Nach 24 und 48 Stunden und auch in den folgenden Tagen keine Colonieen von Staphylokokken oder Streptokokken, aber sehr lebhaftes Tuberkelbacillenwachsthum.

Der Desinfectionseffect bei Versuch 1 mit, und bei Versuch 2 ohne Wasserverdampfung ist übereinstimmend: Abtödtung der Staphylokokken und Streptokokken, lebhafte Entwickelung der Tuberkelbacillen. Die Entwicklungsfähigkeit der letzteren war in Versuch 1 etwas geringer.

Dieser Versuch zeigt ebenfalls, dass die trockene Paraformvergasung feuchten Infectionssubstraten gegenüber ebenso wirksam ist, wie die Flügge'sche feuchte. Die Tuberkelbacillen wurden aber ebenso wenig beeinflusst, wie bei feuchter Vergasung.

Das nahezu übereinstimmende Resultat dieser beiden Versuche könnte zu Ungunsten der Trockenvergasung bei Anwesenheit feuchter Objecte und so gedeutet werden, als ob der Flügge'schen einzeitigen Methode die Mängel, welche ich ihr zur Last gelegt, nicht anhafteten. Diesem Vorwurf wäre entgegenzuhalten, dass bei Trockenvergasung von 40 Pastillen pro Cubikmeter Raum die Trockenwirkung durch das Gas eine zu rasche ist. Darunter leidet die Desinfection, weil auf der Höhe der Vergasung bereits eingetrocknete Objecte vorliegen.

Bei dem Flügge'schen Experiment verdampfte das Wasser rasch, die Vergasung vollzog sich dagegen langsam. Die Wasserverdampfung brachte hier deshalb den Vortheil verlangsamter Trocknung der Objecte und ausserdem störte sie die Gasdesinfection als solche nicht, weil sie der Gasentwickelung vorauseilte. Einen analogen Effect würde man bei der Flügge'schen Methode erzielen, wenn man die Wassertrommel mit kochendem statt mit kaltem Wasser füllte.

Versuch 3. Wirkung des Formaldehyds bei mittlerer Temperatur auf in dünner Schicht eingetrocknetes Sputum, welches

a) nach Flügge's einzeitiger,

b) nach meiner zweizeitigen Methode an und durchfeuchtet wird.

Nach Flügge:

Vergasung von 10 Pastillen pro Cubikmeter Raum.
Verdampfung v. 30 ccm Wasser „ „ „ = 3 Liter pro 100 cbm.
Temperatur bei Beginn des Versuchs 19° C.
Relative Feuchtigkeit 70 Procent.

A. Testobjecte in einer Schale, welche mit einem Blatt Filtrirpapier bedeckt ist:

1. Sputum in dünner Schicht an Flanell angetrocknet,
2. „ „ „ „ „ Filtrirpapier „
3. „ „ „ „ „ Leinwand „

B. Dieselben Testobjecte in offener Schale.

Während der Pastillenvergasung und Wasserverdampfung steigt die Temperatur auf 25° C. Die Luft hat, solange sich die Temperatur auf dieser Höhe hält, nicht ganz 100 Procent Feuchtigkeit. Mit dem Sinken der Temperatur auf 19° nach dem Erlöschen der Flammen beträgt die relative Feuchtigkeit wieder 100 Procent. Dauer der Desinfection 24 Stunden.

Alle mit dem Sputum bestrichenen Fetzel erscheinen nach Beendigung des Versuchs trocken, die bestrichenen Stellen des Leinwandläppchens zeigen leicht feuchte Partieen.

Die Fetzchen werden alle auf Agarflächen zur Quellung übertragen (Kappenverschluss).

Nach 24 Stunden Ueberimpfungen.

Nach weiteren 24 und 48 Stunden u. s. w. weder Staphylokokken noch Streptokokken gewachsen, dagegen Tuberkelbacillen in voller Entwickelung auf den Fetzchen.

Also auch in sehr dünner, trockener Sputumschicht werden Tuberkelbacillen nicht abgetödtet, selbst bei erhöhter Temperatur nicht, und obgleich die Feuchtigkeitsverhältnisse so günstig waren, wie sie eine Flügge'sche Desinfection wohl kaum jemals in praxi zu bieten vermag. Die Versuchskammer besteht aus Eisenblech und Glas und absorbirt keine Feuchtigkeit. Trockene Holz- und Tapetenwände, die Fussböden, Kleider u. s. w. nehmen dagegen bei einer Desinfection sehr viel Wasser auf Kosten der

Durchfeuchtung der Desinfectionsstoffe auf, so dass 3 Liter pro 100 ^{cbm} Raum, wenigstens in unserer trockenen Atmosphäre, zur Durchfeuchtung nicht genügen.

Versuch 3b. Zweizeitige Desinfection trockener Objecte.

Es werden 40 ^{ccm} Wasser pro Cubikmeter Raum = 4 Liter pro 100 ^{cbm} verdampft. In diesem bei 16° C. mit Wasserdampf gesättigten Raum bleiben die Testläppchen (mit Sputum in dünner Schicht bestrichen und eingetrocknet) 24 Stunden lang. Dann beginnt unter Heizung des Raumes und Herabsetzung der relativen Feuchtigkeit auf ca. 90 Procent die Pastillenvergasung (10 Pastillen à 1 ^{grm} Paraform pro Cubikmeter Raum).

Das eingetrocknete Sputum ist in 24 Stunden nur auf dem Leinwandläppchen deutlich durchfeuchtet.

Nach vollendeter Vergasung und Auslöschen der Flamme sinkt die Temperatur mit zunehmender relativer Feuchtigkeit auf 16° C. (rel. Feuchtigkeit 100 Procent).

Dauer der Desinfection 24 Stunden.

Das nach 24 Stunden auf den Läppchen in den Culturröhrchen etwas gequollene Sputum wird auf Nährböden übertragen. Sie bleiben alle steril. Streptokokken und Staphylokokken todt. Dagegen zeigen die Tuberkelbacillen auf den Läppchen selbst und in den Ueberimpfungen lebhaftes Wachsthum.

Versuch 4. Desinfection eines auf 18° C. geheizten Toilettenzimmers mit ganz wenig Mobilien nach Flügge. 80 ^{cbm} Raum, 200 Pastillen (amtliche Desinfection). Dauer der Desinfection 20 Stunden.

Testobjecte: 1. Sputum mit Tuberkelbacillen, Staphylococcus aureus und Streptokokken. 2 ^{mm} dick auf eine doppelte Lage Filtrirpapier in einer Schale mit gelüftetem Schalendeckel, so dass kein Condenswasser auf das Sputum fallen kann.

2. Sputum in dünner Schicht auf einem Fetzchen Filtrirpapier. Sputa feucht mit den gleichen Bakterien wie oben. Ebenfalls in einer Doppelschale mit gelüftetem Schalendeckel.

Ausstriche von 1.: Staphylokokken und Streptokokken abgetödtet. Tuberkelbacillen in lebhafter Entwickelung.

Ausstriche von 2. nach Quellung des Sputums. Es kommen keine Begleitbakterien, wohl aber Tuberkelbacillen zur Entwickelung.

Versuch 5. Zweizeitige Desinfection eines Schlafraumes mit viel Möbeln und sehr vielen Kleidern. 90 ^{cbm} Raum, 225 Pastillen. Der Raum ist vorgeheizt und hat bei dem Beginn der Wasserverdampfung mit dem Flügge'schen Apparat 16° C., nach Vollendung derselben, nach 70 Minuten und fortgesetztem Heizen 20° C. Beginn der Pastillenvergasung bei dieser Temperatur, kurze Zeit nach beendeter Wasserverdampfung.

Dauer der Desinfection 19 Stunden.

Testobjecte: Das gleiche Sputum wie im vorangegangenen Versuch und in übereinstimmender Weise verwendet.

Culturresultat: Begleitbakterien ebenfalls abgetödtet, die Tuberkelbacillen sind noch lebensfähig, zeigen aber geringere Wachsthumsenergie als bei der vorangehenden Paralleldesinfection nach Flügge.

Dieser zweizeitige Versuch weist eine deutliche Ueberlegenheit auf gegenüber dem einzeitigen Flügge'schen. Hier kam eine zu rasche Eintrocknung durch zu hohe Temperatur oder zu grosse Paraformmengen nicht in Frage. In Folge dessen erzielte man, wenn auch nur eine geringe, so doch eine schädigende Wirkung auf die Tuberkelbacillen.

Versuchstypus III (mit niederen Temperaturen).

1. Versuch. Desinfection eines Schlafraumes nach Flügge bei niederer Temperatur (11 bis 15° C.).

80 cbm Raum, 200 Pastillen (amtliche Desinfection). Verdampfung von 3 Liter Wasser.

Die Desinfection dauert 16 Stunden.

Die Temperatur des Raumes betrug im Beginn 11° C. und stieg während der Verbrennung des Spiritus im Bassin für Wasserverdampfung auf 15° C., um dann wieder zu sinken. Nach 16 Stunden, am Schluss der Desinfection, wurden noch 12° C. notirt.

Testobjecte: In Tischhöhe horizontal hingelegte Culturröhrchen mit 1 ccm tuberkulösem Sputum ca. Wattestöpsel entfernt.

Resultat der Desinfection: In allen Ausstrichen die gleiche Bakterienflora, wie in den Controlröhrchen: Staphylo- und Streptokokken.

Der Desinfectionseffect ist also bei dieser Temperatur gleich Null. Da Staphylokokken und Streptokokken nicht abgetödtet wurden, ist natürlich an einen Einfluss auf Tuberkelbacillen nicht zu denken.

2. Versuch. Desinfection feuchten, in dünner Schicht auf Filtrirpapier, Leinwandtheilchen und auf Glas aufgestrichenen Sputums im künstlichen Desinfectionsraum bei einer Temperatur von 2 bis 8° C. durch Vergasung von 40 Pastillen pro Cubikmeter Raum. Dauer der Desinfection 24 Stunden.

Die Anfangstemperatur betrug 2° C. Sie erhöhte sich während der Pastillenvergasung auf 8° C. und sank dann wieder ziemlich rasch auf 2° C.

Das Sputum enthält Tuberkelbacillen, Staphylokokken (vereinzelte Aureuscolonieen und zahlreiche albus) und Streptokokken.

Nach vollendeter Desinfection werden die Stofftheilchen, auf denen das Sputum vollkommen eingetrocknet ist, auf Agar zur Quellung des Sputums übertragen (in die Nähe des Condenswassers). Der eingetrocknete Auswurf auf Glas wird steril abgekratzt und ebenfalls auf Schrägagar gelegt.

Nach 48 Stunden ist das Sputum feucht geworden und es werden nun Ueberimpfungen gemacht. Alle Ausstriche steril. In dem gequollenen Sputum auf den Stofftheilchen ziemlich lebhafte Tuberkelbacillenentwickelung. Reinculturen von Tuberkelbacillen gewonnen.

Dieser Desinfectionsversuch mit trockener Vergasung ist vollkommener ausgefallen, als in Anbetracht der niedrigen Temperatur erwartet werden durfte. Von Paraformbildung konnte auch hier nichts bemerkt werden. Auffallend ist, dass die Tuberkelbacillen geringere Entwickelungsfähigkeit zeigten, als nach den Versuchen mit hohen Temperaturen und gleichen

oder noch grösseren Paraformmengen. Es lässt sich diese Erscheinung nur durch die Annahme optimaler Wasserentziehung erklären. Hier bei den niederen Temperaturen erfolgte sie ausschliesslich sozusagen durch das Formaldehydgas, während bei hohen Temperaturen ein Theil der Eintrocknung der Temperatur zufällt. Das Gas findet keine Objecte mit optimalem Feuchtigkeitsgehalt, sondern bereits halb eingetrocknete Substrate. So zweckmässig es einerseits wäre, sehr hohe Temperaturen zu verwenden, so verbieten sich solche andererseits aus dem Grunde zu rascher Wasserentziehung durch die gesteigerte Temperatur. Die vorausgehende Wasserverdampfung würde ihren Werth einbüssen.

Schlusssätze.

Die Formaldehyddesinfection Flügge's ist kein zuverlässiges Verfahren zur Desinfection von Phthisikerräumen.

Die Methode lässt sich vielmehr im Grossen wie im Kleinen dazu benutzen, die Tuberkelbacillen beliebig gemischt inficirten tuberkulösen Auswurfs in Reinculturen zu züchten, weil nur die in Se- und Excreten vorkommenden Begleit- und Mischbakterien, Staphylococcus aureus inclusive, durch Formaldehyd abgetödtet werden. Die Tuberkelbacillen bleiben leben und leiden nur in geringem Maasse durch das Formaldehydgas.

Durch Vergasung von Paraform gelingt die Tuberkelbacillenzüchtung in gleicher Weise, wie durch Verdunstung von Formalin. Eine Methode, welche unter den Umständen, wie sie der Desinfection in praxi dargeboten werden, Züchtungsverfahren ist, kann unter gleichen Bedingungen unmöglich Desinfectionsmethode sein.

Formaldehyd wirkt feuchten Infectionsstoffen gegenüber weit intensiver als trockenen. Bei erhöhter Temperatur ist die Desinfectionswirkung ebenfalls gesteigert.

Eine zu weit gesteigerte Temperatur setzt andererseits die Desinfectionskraft der Gase wieder herab und zwar durch vorzeitige Eintrocknung der Infectionssubstrate.

Das Formaldehyd desinficirt in der Weise, dass es in die feuchten Bakterienleiber eindringt und in loco eine wässerige Lösung bildet und die Keime vernichtet. Eine rationelle Desinfectionsmethode muss deshalb vor Beginn der Pastillenvergasung die Infectionsstoffe durchfeuchtet haben.

Flügge's einzeitige Methode soll in eine zweizeitige umgewandelt werden. Auch aus dem Grunde der Entwertung der Gasdesinfection bei gleichzeitiger Pastillenvergasung und Wasserverdampfung empfiehlt sich die zeitliche Trennung der beiden Proceduren.

Trockenvergasung bedingt keine Paraformbildung.

Entgegnung auf die vorstehende Arbeit von C. Spengler: „Ueber Tuberkelbacillenzüchtung und Formaldehyddesinfection“.

Von

Prof. C. Flügge
in Breslau.

Spengler beanstandet in der bezeichneten Arbeit die Anwendbarkeit der von mir empfohlenen Formaldehyddesinfection für Wohnräume von Phthisikern. Zunächst betont er, dass die Staphylokokken des Sputums weniger widerstandsfähig gegen Formaldehyd seien als Tuberkelbacillen, während ich behauptet hätte, dass erstere die grössere Resistenz zeigen. Wie ich[1] ausdrücklich angegeben habe, benutzte ich zu meinen Desinfectionsversuchen einen besonders resistenten Stamm von Staphylococcus pyogenes aureus. Ob in der Mehrzahl der Spengler'schen Versuche überhaupt Staph. pyog. aureus vorhanden war und welche Resistenz die Stämme hatten, darüber ist aus den Spengler'schen Angaben nichts zu entnehmen. Meine Beobachtung zu widerlegen, sind sie daher nicht geeignet.

Spengler hat sodann bei Experimenten in Petrischalen mit Formaldehydeinwirkung auf Sputumballen von 3 ^{ccm} Volum in 2 bis $2^1/_2$ ^{mm} dicker Lage keine Abtödtung von Tuberkelbacillen erzielt, sondern hat diese züchten können, sogar besser als vorher, weil die Begleitbakterien abgetödtet waren. Er meint, eine Methode könne nicht gleichzeitig der Züchtung und der Desinfection dienen. Wir setzen aber bekanntlich z. B. den Nährböden Carbol oder Methylviolett zu, um Typhusbacillen leichter und befreit von manchen Begleitbakterien zu züchten; darum zweifelt doch Niemand, dass diese Stoffe bei stärkerer Anwendung desinficirend auch auf Typhusbacillen wirken. Dass aber in dem Spengler'schen Versuche die Formaldehydeinwirkung ungenügend zur Abtödtung der Tuberkelbacillen war, das war freilich zu erwarten. Sputumschichten von 2 bis $2^1/_2$ ^{mm} Dicke gegenüber habe ich Formaldehyddesinfection stets für völlig unzureichend gehalten. Aus so übertriebenen Versuchen ist kein stichhaltiger Einwand

[1] *Diese Zeitschrift.* Bd. XXIX. S. 306.

gegen die Benutzbarkeit des Formaldehyds als praktisches Desinficiens in Phthisikerräumen abzuleiten. In der Praxis sollen dicke Lagen Sputum nie mit Formaldehyd, sondern mit anderen Desinficientien (Sublimat) behandelt werden; das habe ich selbst vorgeschlagen und seit Jahren empfohlen. Steinitz verlangt z. B. in seiner aus meinem Institut hervorgegangenen Arbeit[1], dass der Desinfector „sichtbare Beschmutzungen mit Sputum durch reichliches Uebergiessen mit Sublimat desinficirt". In der 1898 erlassenen Breslauer Desinfectionsordnung heisst es (worauf Steinitz S. 138 ausdrücklich hinweist): „Grobbeschmutzte Stellen des Fussbodens und der am Bett befindlichen Wand werden stark mit Sublimatlösung befeuchtet; etwaige frische Sputa und sichtbare angetrocknete Sputa mit einer 5 p. m. Sublimatlösung" (früher 2 p. m.; auf Grund der Ottolenghi'schen Versuche später in 5 p. m. geändert).

Berücksichtigt man diese ausdrückliche Einschränkung der Formaldehyddesinfection in gebührendem Maasse, so ist diese in der That für Phthisiker-Wohnräume durchaus verwendbar. Aeltere und neuere Versuche haben mir das immer wieder bestätigt und ich kann unser Breslauer Desinfectionsverfahren auch nach dieser Richtung nach wie vor empfehlen.

Für die Praxis der Desinfection bieten nicht sowohl die grob sichtbaren feuchten oder angetrockneten Sputa eine Schwierigkeit, sondern gerade die unsichtbaren überall verstreuten feinsten Sputumtheile. Diese vernichtet die Formaldehyddesinfection sicherer und vollständiger als irgend eine andere Methode.

Sehr gewünscht hätte ich, dass Spengler sich nicht auf ältere, durch eigene Untersuchungen längst überholte Arbeiten bezogen hätte. So benutzt er noch heute die von mir 1898 empfohlene Methode der Formaldehydentwickelung aus Pastillen, die ich als viel zu theuer und unpraktisch längst verlassen habe! An deren Stelle hat v. Brunn 1899 in seiner aus meinem Institut hervorgegangenen Arbeit die „Breslauer Methode", d. h. die Formaldehyddesinfection durch Verdampfung verdünnten Formalins, empfohlen, und ich selbst habe diese Methode genauer beschrieben und ihre Vorzüge hervorgehoben in einer 1900 im „Klinischen Jahrbuch" erschienenen Abhandlung, die Spengler zwar citirt, aber wohl kaum gelesen hat.

Auch bezüglich der Rolle des Wasserdampfes bei der Formaldehyddesinfection wendet sich Spengler gegen eine angebliche Behauptung von mir in meiner ersten, 1898 erschienenen Arbeit. Darnach soll ich behauptet haben, die Wirkung der gleichzeitigen Wasserverdampfung bestehe in der Verhütung von Paraformbildung.

[1] *Diese Zeitschrift.* Bd. XXXVIII.

In der Arbeit von 1898 heisst es aber S. 287: „In trockener Luft wirkt trockenes Formaldehydgas wenig desinficirend. Erst eine gewisse Durchfeuchtung der Objecte ermöglicht das Eindringen des Desinficiens. Für das Formaldehydgas kommt noch hinzu, dass seine Polymerisirung durch reichlichen Wasserdampfgehalt der Luft hintan gehalten wird." Letzterer Zusatz entsprach den damals von den meisten Autoren vorgetragenen Anschauungen. Ich habe aber 1899 in der von Brunn'schen Arbeit diese Ansicht genauer geprüft und habe die Bedeutungslosigkeit der Polymerisirung und die thatsächliche Wirkungsweise des Wasserdampfes und des Formaldehyds auf Grund von zahlreichen Experimenten dargelegt. 1901 lasse ich Steinitz (S. 144) sogar ausdrücklich schreiben: „Spengler hat constatirt, dass Desinfection von Sputum nur dann eintritt, wenn es den nöthigen Feuchtigkeitsgehalt aufweist. Es ist daher zweckmässig, die Verdampfung von Wasser besonders reichlich vor sich gehen zu lassen u. s. w."

Wenn sich das neue Spengler'sche Verfahren zur Züchtung der Tuberkelbacillen bewährt, so hat er sich dadurch unleugbar ein grosses Verdienst erworben. Aber seine unmotivirten Angriffe gegen meine älteren Publicationen über Formaldehyd hätte er besser unterlassen; sie führen nur zu einer überflüssigen Polemik, die schon vermieden werden konnte, wenn Hr. Spengler wenigstens die neueren Mittheilungen über Formaldehyd aus meinem Institut berücksichtigt hätte.

[Aus dem Institut für Hygiene und Bakteriologie an der Universität Strassburg i/E.]
(Director: Prof. Dr. J. Forster.)

Ueber Bakterienhämolysine, im Besonderen das Colilysin.

Von

Dr. med. **Heinrich Kayser,**
I. Assistenten des Institutes.

Die Kenntniss und Detailerforschung blutlösender Eigenschaften von Bakterienbacillenculturen und -Filtraten reicht nicht weit zurück, und die bisher auf diesem Gebiete erschienene Litteratur ist rasch überblickt, schneller als diejenige, welche den natürlichen und specifischen Hämolysinen der verschiedensten Blutseren gilt. — Vor 4 Jahren hat Ehrlich (1) die Thatsache bekannt gemacht, dass Filtrate von Tetanusbouillonculturen rothe Blutkörperchen aufzulösen vermögen; er beschrieb einige Haupteigenschaften dieses „hämolytischen Giftes“, des Tetanolysin, das von dem Tetanospasmin zu trennen sei. Dies beweist neben Anderem seine kürzere Haltbarkeit, und der geringe Widerstand, den es mässiger Erhitzung entgegenzusetzen vermag. Thorwald Madsen (2) legte die Constitution dieses Blutgiftes theilweise klar, seine Zusammensetzung aus einer antitoxinbindenden und einer hämolytisch wirkenden Gruppe. Auch die Einwirkung von Antilysinen wurde durch Madsen (3) studirt.

Nach diesen Anregungen verfolgten R. Kraus und P. Clairmont (4) die Frage der Hämolysinbildung bei einer grossen Zahl von Bakterien. Sie erprobten diese Eigenschaft zumeist am defibrinirten Kaninchenblut. Ein Theil ihrer Versuche fiel negativ aus; wir werden später sehen, dass sie in der Verallgemeinerung der Schlüsse, welche sie aus ihren Resultaten zogen, zu weit gegangen sind. Mit dem Pyocyaneolysin beschäf-

tigten sich Bulloch und W. Hunter (5), L. Weingeroff (6), sowie zuletzt Marg. Breymann (7); sie sprachen zum ersten Male von einem thermostabilen Hämolysin. Mit sehr grosser Sorgfalt erforschten im vorigen Jahre Neisser und Wechsberg (8) verschiedene Seiten des hitzeunbeständigen Staphylolysins, desgleichen später Lubenau (9), welch Letzterer sich auch über die Kaninchenblutlösung durch Streptokokken-, M. tetragonus-, Diphtherie- und Typhusbacillen-Bouillonculturen orientirte. Genaueres von dem Typhuslysin berichteten E. Levy und Prosper Levy (10).

Ueber das Wesen der Bakterienhämolysine, die man bisher ziemlich allgemein als einheitliche chemische Verbindungen, Absonderungs- oder Zerfallsproducte von Bakterien anzusehen gewohnt ist, werden wohl bald ebenso getrennte Ansichten existiren, wie sie jetzt über die Natur der Serumhämolysine bestehen [Bordet (11), Ehrlich und Morgenroth (12), Gruber (13), P. v. Baumgarten (14)]. — Wenn ich im Folgenden stets von Hämolysinen rede, statt von der „globuliciden“ oder „hämolytischen Wirkung“ der Culturflüssigkeiten, so geschieht dies aus Gründen der möglichst einfachen Ausdrucksweise. Die Eventualität, dass wir es hier mit einer bestimmten Giftsubstanz zu thun haben, soll zugegeben werden, ausgemacht ist dies aber bis jetzt nicht. Die Arbeiten Hamburger's und seiner Schule lehren, wie empfindlich rothe Blutkörperchen gegenüber osmotischen Störungen in ihrer Suspensionsflüssigkeit sind, sowie dass geringe moleculare Veränderungen in der sie umgebenden Flüssigkeit eingreifende osmotische Druckunterschiede zur Folge haben können. Vor einem Endurtheil über die Bakterienhämolysine werden Blutkörperchen-Volumensmessungen und die Anwendung verfeinerter Bestimmungsmethoden bezüglich des molecularen Zustandes der Bakterienfiltrate aufklärend einsetzen müssen (Gefrierpunkt, elektrische Leitungsfähigkeit).

Gerade hatten Neisser und Wechsberg (8) den Satz aufgestellt, „die Hämolysinbildung sei ein constantes Merkmal aller aus menschlichen Eiterungen stammenden gelben Staphylokokken“, als ich bei der bakteriologischen Untersuchung des Materials der Strassburger chirurgischen Universitätsklinik auf zwei pyogene Colistämme stiess, die sich als einzige Bewohner eines Ellenbogen- bezw. Bauchabscesses fanden. Die kurze Voruntersuchung ergab das Vorhandensein eines Hämolysins in Bouillonculturen, und zwar eines hitzebeständigen Hämolysins. In den folgenden Versuchsreihen kam es mir nun darauf an, mehrere Fäcescoli zum Vergleich heranzuziehen, das hitzefeste Colilysin in seiner Wirkungsweise kennen zu lernen, Schwankungen nachzugehen, seine Entstehung, Haltbarkeit und Constitution zu prüfen, desgleichen die Wirkung von

Antilysinen. Die meisten dieser Punkte sind bisher nur bei dem thermolabilen Staphylolysin untersucht.

Die verwandten Colistämme habe ich gezüchtet:

1. B. coli H. aus einem Bauchabscess. Es besitzt keine grosse Pathogenität für Meerschweinchen.

2. B. coli Gress. (= Anfang des Patientennamens), mit gleicher Eigenschaft aus einem paranephritischen Abscess.

3. B. coli Rou. kam bei einer Ellenbogeneiterung vor (ziemlich stark thierpathogen).

4. B. coli Leh. stammt aus der Bauchhöhlenflüssigkeit eines an Perforationsperitonitis erkrankten jungen Mannes.

5. bis 8. B. B. coli A, B, C, D haben verschiedene Fäces als Ursprungsort (sind pathogen für Thiere).

Auch ein B. paracoli gasoform., aus Wasser stammend [Kayser (15)], wurde in den Kreis der Versuche eingeschlossen.

Verschiedene Wege sind bisher bei der Prüfung von Bakterienhämolysinen eingeschlagen worden. R. Kraus (4) wählte nach Hamburger's Vorgang 0·85 procentige Kochsalzlösung zur Herstellung einer 5 procentigen Verdünnung defibrinirten Blutes. Je 15 ^{ccm} der letzteren fügte er 1·0 oder 2·0 ^{ccm} einer mindestens eintägigen Bouilloncultur des betreffenden Bakteriums zu, oder die gleiche Menge Chamberland-Filtrat. Nach zweistündigem Verweilen bei 37° C. blieben die Röhren noch 24 ^{h} in Zimmertemperatur, worauf das Lösungsresultat notirt wurde. Anders L. Weingeroff (6), welcher die Mischung von 1 ^{ccm} obiger Blutverdünnung mit wechselnden Mengen „Toxin“ so lange bei 37° C. hielt, bis sie lackfarben geworden war (in einzelnen Fällen 3 Tage lang). Bulloch und W. Hunter (5) verwendeten 0·6 procentige Kochsalzlösung als Suspensionsflüssigkeit der im Verhältniss von 5 : 100 aufgeschwemmten Blutkörperchen, und zwar stets 2 ^{ccm}. Die Gläser blieben 18 bis 20 ^{h} im Brutschrank (37°). Mir hat sich die Methode von Neisser und Wechsberg (8) am besten bewährt, bei welcher ein Tropfen frisches defibrinirtes Blut zu 2 ^{ccm} Gemisch von verschiedenen Maassen Lysin und 0·85 procentiger Kochsalzlösung gebracht und die Lösungsgrade — von complet über fast complet, incomplet, ganz roth, grosse Kuppe, Kuppe, Spur bis zu Null — vermerkt werden, nachdem eine Temperatur von 37° C. 2 ^{h} lang eingewirkt hat und die Reagensröhrchen 20 ^{h} bei 6° C. gestanden waren.

Der Säuregehalt der Ausgangsbouillon ist für die Hämolysinbildung durch B. coli geradeso von Wichtigkeit wie bei den Staphylokokken. Bouillon, die von vornherein schwach alkalisch war, lieferte regelmässig

nur Spuren von Hämolysin, auch wenn man im Uebrigen die günstigsten Verhältnisse schuf (Wachsthumsdauer, Blutart). Sehr gut fand ich die Lösungsresultate, wenn die saure Fleischwasserpeptonlösung nur soweit neutralisirt war, dass die überbleibende Säure in 100 ccm 8 ccm $^1/_{10}$ Normaloxalsäure entsprach. In Nährbouillon, die beträchtlich saurer war (12·5 ccm $^1/_{10}$ N. oxs.), bildete sich wieder weniger Colilysin. — Auf den Zusammenhang zwischen Alkalescenz der Bakterienfiltrate und Erythrocythenauflösung komme ich weiter unten zu sprechen.

Zehn verschiedene Blutarten habe ich der Wirkung des Colilysins mehrerer Stämme unterworfen. Um die etwaige Schutzkraft des betreffenden Serums zu constatiren und auszuschalten, wurde in zwei Versuchsreihen frisches defibrinirtes Blut, sowie serumfreies (nach mehrfachem Waschen der Blutkörperchen in 0·85 procentiger Kochsalzlösung) mit Colifiltrat zusammengebracht. Es zeigte sich, wie zu erwarten stand, dass alle geprüften Colistämme die gleiche Blutart in besonders starkem Maasse lösten; auch die Reihenfolge, in welcher die Wirkung bei den verschiedenen Thierspecies abgestuft ist, wiederholte sich. Controlversuche stellte ich mit unveränderter Bouillon gleicher Bereitung an. — In den nebenstehenden Tabellen I und II finden sich die Notirungen von einem sehr gut lösenden Colistamm (Gress. 10 tägig).

Auffallend ist, wie viele Blutarten überhaupt nicht, oder nur ganz schwach gelöst werden: Mensch, Meerschweinchen, Schaf, Schwein, Taube und Gans. Weitaus am verderblichsten wirkt das Colilysin auf die Erythrocyten des Hundes, dann folgen die von Pferd, Rind und Kaninchen. — Der Einfluss des Waschens auf die Widerstandsfähigkeit dieser corpusculären Blutbestandtheile tritt deutlich beim Kaninchen und Hund hervor — (s. bes. die unteren Grenzen) —, er ist minimal bei dem Blute des Menschen und Meerschweinchens, bei der Taube, der Gans, dem Schaf, Pferd und Schwein aber gleich Null.

Wenn wir die hämolytische Wirkung verschiedener Bakterienfiltrate auf verschiedene Blutarten vergleichen, so ist die Gradfolge, in welcher die letzteren gelöst werden — begonnen mit den am wenigsten widerstandsfähigen —, bei den Staphylokokken: Kaninchen, Hund, Schwein, Hammel, Meerschweinchen, Pferd [Neisser und Wechsberg (8)]; Bac. pyocyaneus: Hund, Rind, Pferd, Schaf [L. Weingeroff (6) und M. Breymann (7)]; Bac. tetani: Pferd, Kaninchen [Ehrlich (1)]; Bac. typhi: Hund, Pferd, Mensch (zum Theil), Kaninchen [P. Levy (16)]; V. cholerae as. (virulent): Kaninchen, Pferd, Rind, Ziege, Schwein annähernd gleich [R. Kraus und P. Clairmont (4)].

Gar nicht oder nur minimal alterirt werden durch das Staphylosin: Menschen-, Gans- und Ziegenblut (8); das Tetanolysin: Ziegen- und

Tabelle I. Frisches defibrinirtes Blut, ungewaschen.

Filtrat	Mensch	Rind	Kaninchen	Meerschw.	Schaf	Hund	Schwein	Pferd	Taube	Gans
1·0	Null	ganz roth	Null	Null	Null	complet	Null	complet	Null	Null
0·75	„	grosse Kuppe	„	„	„	„	„	fast complet	„	„
0·5	„	„	„	„	„	„	„	ganz roth	„	„
0·25	„	Kuppe	„	„	„	„	„	grosse Kuppe	„	„
0·1	„	Spur	„	„	„	„	„	Kuppe	„	„
0·075	„	Spürchen	„	„	„	fast complet	„	Spur	„	„
0·05	„	Null	„	„	„	ganz roth	„	Spürchen	„	„
0·025	„	„	„	„	„	grosse Kuppe	„	Null	„	„
0·01	„	„	„	„	„	Kuppe	„	„	„	„
0·005	„	„	„	„	„	Spur	„	„	„	„
0·0025	„	„	„	„	„	Null	„	„	„	„
0·001	„	„	„	„	„	„	„	„	„	„

In den Controlröhren keine Lösung.

Tabelle II. Die gleichen Blutarten, mehrfach gewaschen.

Filtrat	Mensch	Rind	Kaninchen	Meerschw.	Schaf	Hund	Schwein	Pferd	Taube	Gans
1·0	Spur	ganz roth	grosse Kuppe	Kuppe	Null	complet	Null	complet	Null	Null
0·75	Null	grosse Kuppe	Kuppe	Spur	„	„	„	fast complet	„	„
0·5	„	„	Spur	Null	„	„	„	ganz roth	„	„
0·25	„	Kuppe	Null	„	„	„	„	grosse Kuppe	„	„
0·1	„	Spur	„	„	„	„	„	Kuppe	„	„
0·075	„	Spürchen	„	„	„	„	„	Spur	„	„
0·05	„	Null	„	„	„	fast complet	„	Spürchen	„	„
0·025	„	„	„	„	„	ganz roth	„	Null	„	„
0·01	„	„	„	„	„	„	„	„	„	„
0·005	„	„	„	„	„	grosse Kuppe	„	„	„	„
0·0025	„	„	„	„	„	Kuppe	„	„	„	„
0·001	„	„	„	„	„	Spur	„	„	„	„

Sämmtliche Controlröhren ohne Lösung.

Schweineblut (4); das Pyocyaneolysin: Gans, Rind, Mensch, Kaninchen (7); das Typhuslysin: Rind, Schwein, Mensch, Schaf (16). — Daraus erhellt, dass von den verschiedenen Bakterienlysinen nicht die gleichen Blutarten bevorzugt werden. Besonders springt die charakteristische Wirkung des Staphylolysins auf Kaninchenblut, des Coli- und Typhuslysins auf Hundeblut in die Augen. Am Vögel-, Schweine-, Ziegen- und Menschenblut richten alle bisher untersuchten Bakterienlysine — abgesehen von dem eines Cholerastammes, über welchen R. Kraus (4) verfügte — wenig aus.

Für meine weiteren Versuche mit Colilysin benutzte ich lediglich das sehr geeignete Blut des Hundes (defibrinirt, ungewaschen). Mit dem Filtrat ein und desselben Colistammes (Coli Gress.) brachte ich das Blut von acht verschiedenen Hunden zusammen, ferner das des gleichen Thieres an verschiedenen Tagen. Die Dosis Lc. (kleinste noch complet lösende Menge) schwankte in beiden Fällen zwischen 0·25 und 0·1 ^{ccm} Filtrat (einmal sogar bis 0·075 ^{ccm} herab). Ich führe diesen Wechsel auf die ziemlich grosse Ungleichheit der immer in einem Tropfen Blut vorhandenen Erythrocytenzahl zurück. — Meine 1 ^{ccm} Pipette lieferte 16 Tropfen. — Sehr klar werden diese Verhältnisse (abgesehen von der Zählung) vor Augen geführt durch Centrifugiren von verschiedenen Proben defibrinirten Blutes der gleichen Thierart sofort nach der Entnahme. Ich verwendete eine Runne'sche Wassercentrifuge von hoher Tourenzahl und liess die Röhren stets $^1/_2$ Stunde im Apparat. Während das eine Mal (bei derselben Blutart) eine Blutkörperchensäule von einem Drittel der ganzen Flüssigkeitsmenge resultirt, findet sich in anderen Fällen eine kaum $^3/_{10}$ betragende klare Serumschicht. — Will man relativ exact vorgehen, so muss bei allen Hämolysinversuchen für jedes Blut mit solchen Schwankungen eine bestimmte Blutkörperchenzahl als Norm genommen und serumarmes Blut mit physiologischer Kochsalzlösung bis zu dieser Zahl verdünnt werden.

Auf die oft sehr verschiedene Lage der Lösungsgrenze „Null“ bei Stämmen mit gleichen Lc.-Werten haben schon Neisser und Wechsberg aufmerksam gemacht und eine glückliche Erklärung gegeben.

Unterschiede zwischen der Blutlösung durch Bouilloncultur und -Filtrat, wie sie für das Pyocyaneolysin durch W. Bulloch und Hunter (5) behauptet werden, konnte ich weder bei jungen noch alten Culturen des B. coli commune constatiren.

Ich habe von einer grösseren Zahl am gleichen Tage inoculirter Bouillonkölbchen (100 ^{ccm}), die bei 37 ^{0} C. gehalten wurden, an verschiedenen Tagen Chamberland-Filtrate untersucht. Die folgende Tabelle III

Tabelle III.

Coli-Gress. Filtrate von verschiedenem Alter. L_1, L_2 u. s. w. = Lösung am 1., 2. u. s. w. Tag.

Filtrat	Hundeblut	L_1	L_2	L_3	L_4	L_{10}	L_{21}
1·0	1 Tropfen	Null	Spur	fast complet	complet	complet	complet
0·5	„	„	Null	ganz roth	„	„	„
0·25	„	„	„	Kuppe	„	„	„
0·1	„	„	„	„	ganz roth	„	incomplet
0·05	„	„	„	Spur	Kuppe	ganz roth	ganz roth
0·025	„	„	„	Null	„	grosse Kuppe	Kuppe

Tabelle IV.

Vergleich von 8 Coli-Stämmen.

Filtrat	Hundeblut	Coli H.	Coli Gress.	Coli Rou.	Coli Leh.	Coli A.	Coli B.	Coli C.	Coli D.
1·0	1 Tropfen	complet	complet	complet	complet	fast complet	complet	complet	complet
0·75	„	„	„	„	fast complet	ganz roth	„	„	fast complet
0·5	„	„	„	„	incomplet	grosse Kuppe	„	„	ganz roth
0·25	„	incomplet	„	„	ganz roth	Kuppe	incomplet	„	Kuppe
0·1	„	grosse Kuppe	„	fast complet	grosse Kuppe	Spur	grosse Kuppe	„	Spur
0·075	„	Spur	„	ganz roth	Kuppe	Null	„	fast complet	Null
0·05	„	Null	fast complet	grosse Kuppe	Spur	„	Kuppe	incomplet	„
0·025	„	„	incomplet	Spur	Null	„	„	ganz roth	„
0·01	„	„	ganz roth	Null	„	„	Spur	Kuppe	„

giebt Aufschluss über den Termin der Hämolysinbildung; es kam mir besonders auf die obere Grenze der Lc.-Dosis an, weshalb ich mit dem Filtratzusatz nur bis 0·025 ^{ccm} herabging.

Die hämolytische Wirkung beginnt also am 2. Tage nach der Impfung sehr schwach, ist am 4. Tage beträchtlich und erreicht kurz nach diesem ihren Höhepunkt. Vier untersuchte Colistämme zeigen gleichartig dieses Verhalten. — Versuche, etwaige Tagesschwankungen in den ersten Wochen festzustellen, führe ich unten an. — Wird die Züchtung bei niederer Temperatur (23° C.) vorgenommen, so fängt die Blutlösung erst am 8. Tage an und hat nach 12 Tagen noch nicht den Grad erreicht, welchen die bei 37° C. gewachsenen Culturen nach 4 Tagen aufwiesen.

Die hämolytische Kraft der einzelnen Stämme siehe Tabelle IV.

Diese Angaben (s. Tabelle IV) stellen jedesmal das Maximum der beobachteten Leistung dar. Alle untersuchten Stämme — pyogene und Fäcescoli — hämolysiren also, aber in verschiedenem Maasse: 1·0 ^{ccm} Filtrat enthält wechselnd kaum 1 bis 13 Lc.-Dosen für einen Tropfen defibrinirtes Hundeblut (16 Tropfen = 1 ^{ccm} Blut). Ein B. paracoli gasoformans (15) löste noch schlechter als B. coli A. — Bei den Staphylokokken schwankt die Dosis Lc. für einen Tropfen Kaninchenblut zwischen 0.0075 und einer Menge, die 1 ^{ccm} übersteigt [Neisser und Wechsberg (8)].

Die völlige Blutlösung ist bei Ueberschuss von globulicidem Vermögen in der Filtratblutmischung innerhalb der zweiten Stunde vom Brutschrankaufenthalt (37° C.) abgeschlossen. Als kürzeste Zeit konnte ich $1^1/_2$ Stunde beobachten. Von Wichtigkeit für einen schnellen Ablauf ist das Einbringen der Röhren in ein entsprechend temperirtes Wasserbad. Die Erwärmung geht dann natürlich bedeutend schneller vor sich, als bei blossem Einstellen in den Brutraum.

Von den letzten Veröffentlichungen auf unserem Gebiete überraschten besonders C. Lubenau's (9) Resultate, welche, hauptsächlich bei den Staphylokokken, während der ersten 2 Wochen grosse Tagesverschiedenheiten in der hämolytischen Wirkung von Bouillonculturen aufdeckten. Auf ein Sinken bis zur Nullgrenze folgen plötzliche Anstiege, und hinter diesen unter Umständen wieder Abfälle, ganz regellos. Vom Hämolysin des M. tetragonus sah Lubenau gleiches, ebenso dem (thermostabilen) Pyocyaneolysin. Bei seinen Streptokokkenculturen fand er nur vorübergehend an einem Tage blutlösende Eigenschaften. Lubenau setzt zu 5 ^{ccm} Bouilloncultur einen Tropfen Kaninchenblut —, eine relativ kleine Menge —; er giebt zu, dass es schwer ist, in solchen trüben Culturblutgemischen die oberen Lösungsgrenzen auseinander zu halten. Immerhin

kann man grosse Abfälle auf diese Weise sicher und leicht erkennen. — Ich habe beim B. coli nach solchen Schwankungen gesucht (Stämme Gress. und Leh.). Fast 3 Wochen hindurch wurden täglich Bouillonröhrchen (4 ccm) gleicher Bereitung mit B. coli beschickt und am Tage nach der letzten Impfung alle Culturen mit gleichen Mengen Hundeblut gemischt. Die weitere Behandlung war die gewöhnliche. Die ersten Versuche lehrten, dass von grossen Tagesunterschieden nicht die Rede sein konnte, denn sobald einmal die ganze Flüssigkeitssäule geröthet war (nach 3 Tagen), vermochte man makroskopisch keine Verschiedenheit mehr bis zum 18. Tage zu erkennen.

Zur absolut einwandsfreien Beurtheilung des Maasses der stattgehabten Blutlösung wählte ich nun den Weg der Blutkörperchenauszählung. Ein Tropfen normales Hundeblut (16 pro 1 ccm) enthält zwischen 320 und 370 Millionen Erythrocyten. In 16 □ der Zeiss'schen Zählkammer (= $^1/_{250}$ cmm) erscheinen bei dem bisher gebräuchlichen Zusatz von einem Tropfen Hundeblut zu 2 ccm Bouillonfiltrat zwischen 630 und 750 rothe Blutkörperchen vor Beginn der Lösung; sie nehmen, wie mehrmalige Untersuchung zeigt, im Falle genügenden Filtratzusatzes, langsam ab bis auf 0. Ist der Lösungsgrad = „fast complet“, so zählt man in $^1/_{250}$ cmm etwa 20 Erythrocyten, „incomplet“ gegen 80. — Bei der starken hämolytischen Kraft der Coliculturen war das Resultat der ersten, nun folgenden Versuche mit geringem Blutzusatz nicht auffallend. Täglich wurden während 18 Tagen 4 × 3 ccm Bouillon mit B. coli (2 × Stamm Gress. und C.) inoculirt und die Röhrchen bei 37° C. gehalten. Am 19. Tage gab ich in jedes Glas einen Tropfen Hunde- bezw. Kaninchenblut; dann folgte der Brut- und Eisschrankaufenthalt.

In $^1/_{250}$ cmm fanden sich im Mittel am ersten Tage 450 rothe Blutkörperchen vom Hunde, am zweiten Tage 330, dritten 16, vierten bis achtzehnten stets Null. Das Kaninchenblut war an allen Tagen ungelöst.

Tabelle V.

Erythrocytenzählung ($^1/_{250}$ cmm Blutculturmischung).

Culturalter	Er.-Zahl	Culturalter	Er.-Zahl
1 Tag	3800	9 Tage	64
2 Tage	3000	10 „	78
3 „	200	11 „	76
4 „	72	12 „	70
5 „	76	13 „	80
6 „	40	14 „	40
7 „	70	15 „	78
8 „	72	16 „	100

Um der oberen Grenze näher zu kommen, wiederholte ich obiges Vorgehen mit 8 Tropfen Hundeblut und 3 ccm Bouilloncultur (Coli Gress). Siehe Tabelle V.

Bei der Ausgangsmenge 3800 sind die Zahlenunterschiede nach Ablauf der ersten Tage so minimal, dass für unser Bacterium feststeht: Vom 4. Tage ab ist die Cytolyse in den Culturen ohne Tagesschwankungen gleich stark bis zum Beginn der 3. Woche (und zwar hier = „fast complet").

Bezüglich der mikroskopischen Vorgänge während der Globulolyse im activen normalen, oder specifischen Immunserum steht nach P. v. Baumgarten's (14) Untersuchungen fest, dass der Hämolyse stets eine Agglutination der rothen Blutkörperchen vorausgeht. v. Baumgarten konnte den Nachweis auch in den Fällen erbringen, wo das Phänomen der Zusammenballung bis dahin nicht gesehen worden war. Die Blutkörperchen „sintern zu fast homogen erscheinenden Haufen zusammen". In erhitzt gewesenen Serum bilden sie ebenfalls Ballen, jedoch bleiben hier die Grenzen jedes Blutkörperchens sichtbar. R. Kraus und P. Clairmont (4) beschreiben im Jahre 1900 die Wirkung eines Bakterienhämolysins, und erwähnen dabei nichts von einem Agglutinationsphänomen.— Ich habe den Ablauf der Hämolyse durch Colifiltrat in der feuchten Kammer verfolgt, indem ich Hundeblutkörperchen mit einer mehrfachen Lc.-Dosis zusammenbrachte (geaichte Platindrahtösen). Die Erythrocyten verhalten sich Anfangs wie in einer hyperisotonischen Lösung, sie schrumpfen deutlich. Nach durchschnittlich 8 Minuten quellen die ersten und werden glattrandig. Von diesem Augenblick an findet eine, sich unter Umständen bis zu Stunden hinziehende, langsame Entfärbung der Blutkörperchen statt, die kurz vor dem völligen Unsichtbarwerden in beschleunigtem Tempo verläuft. Man bekommt daher immer nur wenige Zellen im letzten Stadium zu Gesicht. Ein leichter Schatten bleibt noch für Minuten. Niemals kam vor der Lösung solche Agglutination vor, wie ich sie bei der Hämolyse in globucid wirkenden Seren immer sah. Doch bemerkt man bisweilen nach Stunden Erythrocytenballen mit deutlich erkennbaren Grenzen jeder einzelnen Zelle. Untersuchungsproben, in verschiedenen Zeitabständen den bei 37° C. gehaltenen Reagensröhren entnommen, lehren das Gleiche. Einzelne wenige rothe Blutkörperchen halten der Auflösung durch das Bakterienfiltrat besonders lange Stand.

Meine Arbeit war schon abgeschlossen, als die letzte Veröffentlichung von R. Kraus (17) über Bakterienhämoagglutinine erschien. Bei einem Vibrio Paris, sowie Staphylokokken fand R. Kraus ein thermolabiles Hämoagglutinin, und zwar nach Zusatz von nicht complet lösenden

Dosen seiner Culturen zu 10 ccm 5 procentiger Kaninchenblutaufschwemmung (0·85 Procent NaCl-Lösung). Nach einstündigem Aufenthalt der Röhren bei 37° C. und 24stündigem Stehen bei Zimmertemperatur liegt in der Kuppe des Glases ein fester Blutklumpen (farblos bis dunkelroth), der nur durch starkes Schütteln in kleine Stückchen zertheilt werden kann. Hier sagt Kraus ausdrücklich, dass der Hämolyse durch die betr. Bouillon keine Agglutination vorausgehe. Ob mikroskopisch die Erythrocyten getrennt im Klumpen zu erkennen sind, giebt Kraus nicht an. — 5 procentige und dünnere Hundeblutaufschwemmungen boten mir nach nicht völlig lösendem Colifiltratzusatz ebenfalls das Bild der Zusammenballung, und zwar am besten, nachdem der Lösungsgrad „ganz roth“ eingetreten war. Ging ich weiter mit der Zugabe von Filtrat herunter, so nahm die Agglutination ab: nach dem ersten Aufschütteln sah man statt eines Klumpens, — wie dies vorher der Fall war, — mehrere Fetzen. Stets konnte durch langes, festes Schütteln (auch beim Grade „ganz roth“) der oder die Klumpen ziemlich zerstört werden. Ein solcher Erythrocytenballen glich mikroskopisch dem Bild, das v. Baumgarten (14) bei seiner Beschreibung der Blutkörperchen-Agglutination im inactiven Serum entwirft, die einzelnen Zellgrenzen blieben erkennbar. — Colifiltrat, das Siedehitze ausgehalten hat, verhält sich ebenso wie unerwärmtes.

Auf den Zusammenhang zwischen Alkalescenz der Cultur bezw. des Filtrats und Globulolyse kommen schon Neisser u. Wechsberg (8) zu sprechen. Sie stellten fest, dass die Alkalescenz nicht von grossem Einfluss auf die Wirkung des Staphylolysins sei. Lubenau (9) fand, dass stark hämolysirendes Pyocyaneusfiltrat stets beträchtliche Mengen Alkali enthielt. So entsprach der Gehalt von 100 ccm Filtrat, das in Mengen von 5 ccm 8 Tropfen Kaninchenblut völlig löste, 30 ccm (!) Normalschwefelsäure. Nach Säurezusatz ging die cytolytische Fähigkeit zurück. Lubenau löste ferner 1 Tropfen Kaninchenblut complet in 5 ccm einer 2 Procent Natrium carbonicum enthaltenden (vorher neutralen), sterilen Nährbouillon.

Shibayama (18) fand das Hundeblut noch empfindlicher gegen die auflösende Wirkung kohlensauren Natriums, als Lubenau (9) vom Kaninchenblut beobachtet hat. — Beim Wachsthum des B. coli commune nimmt die Löffler'sche Bouillon schliesslich eine mehr oder weniger starke Alkalinität an. Ich habe 2 Wochen hindurch täglich 3 Kölbchen mit B. coli (Gress., Leh. und C.) geimpft, bei 37° C. gehalten und dann die verschieden alten Culturen auf ihre Alkalescenz geprüft (titrirt mit Barytlauge, bezw. $^1/_{10}$ Normaloxals. bis zum Phenolphtaleinpunkt). Die Ergebnisse waren bei den 3 Stämmen fast die gleichen; nachstehende Zahlen sind von den Culturen des B. coli Gress. gewonnen.

Tabelle VI.
Alkalibildung von Stamm Gress.

Culturalter	Bouillon-mengen		$^1/_{10}$ Normal-oxalsäure
1 Tag (Impfg.)	100 ccm	Der Säuregehalt entspricht	9·0 ccm
2 Tage	„	„ „	4·0 „
3 „	„	Der Alkaligehalt entspricht	2·9 „
4 „	„	„ „	6·0 „
5 „	„	„ „	7·0 „

Von da ab ändern sich die Zahlen nur wenig. Werden 2tägige, noch schwach saure Bouillonculturen durch Erhitzen (56° C.) abgetödtet, so bleibt die Reaction auch nach wochenlangem Verweilen bei 37° C. unverändert. Es spielt demnach keine Absterbewirkung in diese Vorgänge herein.

Der Beginn der Blutlösung (siehe Tabelle III und V) fällt zeitlich mit dem Auftreten der Alkalescenz zusammen. Stark globulicide Colifiltrate waren immer beträchtlich alkalisch (7·0 bis 10·0 nach dem soeben gebrauchten Maassstab). Aber man darf dieser Cultureigenschaft nicht allzu grosse Bedeutung für die Hämolyse beimessen. Entfalten doch bei 22° C. gezüchtete Culturen, die am 4. Tage schon deutlich alkalisch reagieren, — die Ausgangsbouillon war gleich sauer, wie in Tab. VI angegeben, — erst am 8. Tage cytolytische Wirkung.

Wird ein alkalisches Colifiltrat mittels $^1/_{10}$ Normaloxalsäure neutralisirt, so ändert sich sein Verhalten gegenüber den Erythrocyten folgendermaassen:

Tabelle VII.
Einfluss des Neutralisirens bei zwei verschiedenen Filtraten.

Filtrat	Hundeblut	Lösung normal		Lösung neutralisirt	
		A.	B.	A.	B.
1·0	1 Tropfen	complet	complet	grosse Kuppe	grosse Kuppe
0·5	„	„	„	Kuppe	„
0·25	„	fast complet	„	Spur	Kuppe
0·1	„	ganz roth	fast complet	„	„
0·05	„	Kuppe	ganz roth	„	Spur
0·025	„	Spur	grosse Kuppe	„	„

Durch das Neutralisiren wird demnach die Blutlösung stark beeinträchtigt. — Gelegentlich der Besprechung der Lysinhaltbarkeit werde ich nochmals auf den Zusammenhang zwischen Alkalescenz und Hämolyse zurückkommen.

In Bezug auf die Hitzebeständigkeit der Bakterienhämolysine wissen wir heute, dass eine thermolabile und thermostabile Form vorkommt. In seiner letzten Mittheilung (17) sagt R. Kraus, mit Unrecht seine Resultate verallgemeinernd, „wie die Bakterienhämolysine seien die B.-Hämoagglutinine hitzeunbeständig". Wohl wird das Tetanolysin schon durch 20 Minuten dauernde Erwärmung auf 50° C. geschwächt [Ehrlich (1), Madsen (2)], das Staphylolysin durch gleich langes Erhitzen auf 56° C. unwirksam [Neisser u. Wechsberg (8)], ebenso das Hämoagglutinin des Staphylococcus aureus und Vibrio Paris [R. Kraus (17)], aber von der Globulocidie der Pyocyaneus = [L. Weingeroff (6) und Marg. Breymann (7)], sowie Bact. Typhifiltrate [E. Levy und Prosper Levy (10)] steht fest, dass ihr selbst Temperaturen von 120° C., ($^1/_2$ ^{h} lang), nichts anhaben können. Auf Grund mehrfacher Versuche kann ich auch von dem hämolytischen Vermögen sowohl junger wie alter Colibouillonculturen und deren Filtrate sagen, dass es durch halbstündige Erhitzung auf 120° C. nicht im Geringsten Noth leidet.

Ich gehe über zur Constitution des sog. Colilysins. — Bei der Wirkung des Tetano- und Staphylosins sind nach Thorwald Madsen's (2), sowie Neisser u. Wechsberg's (8) Constatirungen zwei Körpergruppen im Spiel, eine haptophore, welche — auch bei niederen Temperaturen (0°) — das auflösende Agens an's Blutkörperchen kettet, und einer toxophoren, die bei höheren Wärmegraden (37° C.) ihre globulolytische Thätigkeit entfaltet. — Ich habe geprüft, ob bei der Blutlösung durch Colifiltrat Aehnliches festgestellt werden kann. Das benutzte Filtrat besass eine ziemlich starke hämolytische Kraft: 3 ^{ccm} lösten 9 Tropfen defibrinirtes Hundeblut complet (2 ^{h} 37° C., 20 ^{h} Eisschrank). Liess ich eine Mischung von 3 ^{ccm} eiskalten Filtrates mit 6 Tropfen gleich temperirten Hundeblutes 5 ^{h} bei 0°, so trat keine Lösung ein. Wurden die mit dem Runne'schen Apparat in der Kälte rasch abcentrifugirten Erythrocyten gewaschen und schliesslich mittels 0·85 procentiger NaCl-Lösung bis zur alten Verdünnung aufgeschwemmt, so trat nach 2stündigem Erwärmen auf 37° C. und dem bekannten Eisschrankaufenthalt fast völlige Globulolyse ein. Das abgegossene Filtrat löste Hundeblut noch entsprechend dem Ueberschuss an hämolytischem Vermögen. — Controlversuche gleichen Ganges mit gewöhnlicher steriler Nährbouillon und Hundeblut ergaben keine Spur Lösung. — Wir haben also beim Colilysin eine bei 0° active haptophore und eine toxophore Gruppe, deren Thätigkeit erst bei höheren Temperaturen einsetzt, getrennt beobachtet. Bemerkenswerth ist aber, dass nicht alle Erythrocyten, welche obige Procedur durchlaufen haben, gelöst werden, selbst wenn beträchtlicher Hämolysinüberschuss vorhanden gewesen ist (3·0 ^{ccm} obiges Filtrat

+ 3 Tropfen Hundeblut), und man die Mischung unter bisweiligem Schütteln länger als 5ʰ bei 0° liess. Makroskopisch schien alles gelöst nach Verwendung von 1 Tropfen Hundeblut + 3 ccm Filtrat (5ʰ bei 0°, Abcentrifugiren u. s. w.), mikroskopisch fanden sich aber immer noch unversehrte rothe Blutkörperchen vor. Also sind eine Anzahl Erythrocyten nicht im Stande, das hypothetische Colilysin bei 0° an sich zu ketten. — Man könnte vielleicht einwenden, der vielstündige Aufenthalt in einer Kälte von 0° beeinflusse die Lösungsfähigkeit des Blutes, aber controlirende Versuche, bei denen die frische Filtratblutmischung 6ʰ in solcher Temperatur verblieb, um dann in den Thermostaten und schliesslich Eisschrank zu kommen, zeigten, dass die complete Hämolyse in gleicher Weise vor sich ging, als wenn die mehrstündige starke Abkühlung nicht eingeschaltet wurde. — Nach obigen Ergebnissen muss man dem kühl zu haltenden Filtrat mehr Blut zufügen, als seiner normalen Lösungskraft entspricht, wenn in dem nach 5ʰ durch die Centrifuge gewonnenen Abguss keine Spur Lösungsfähigkeit für neu eingebrachte Erythrocyten mehr vorhanden sein soll. Ich habe dieses Ziel durch gehörigen Blutüberschuss auch erreicht. — Von gleichem Ausfall waren alle hier genannten Versuche, wenn sie mit Colifiltrat angestellt wurden, das vor der Abkühlung längere Zeit bei 120° C. gehalten worden war.

Merkwürdige und neue Erfahrungen machte ich betreffs der Haltbarkeit des Colilysins. Neisser u. Wechsberg (8) geben an, dass ihr Staphylolysin, besonders bei Brutschranktemperatur, rasch abnehme, und die globulicide Fähigkeit unter Umständen innerhalb 14 Tagen völlig erlösche. Sie conserviren ihr bei 6° C. aufbewahrtes Filtrat für Wochen und Monate durch Carbolglycerinzusatz (5 grm einer Mischung von 10 Carbol, 20 Glycerin und 70 Aqua auf 100 grm Material). — Auch das Tetanolysin schwindet ohne Conservirung schnell [Ehrlich, Madsen (2)]. Ueber andere Bakterienhämolysine liegen keine Angaben in dieser Richtung vor. M. Breymann (7) versetzt ihr Pyocyaneusfiltrat von vorneherein mit Carbolglycerin nach der bekannten Vorschrift. — Ich habe trotz Anwendung dieser Methode in einzelnen Fällen rasche Abnahme des Colilysins festgestellt, andererseits sterile Filtrate in Behältern mit gut schliessenden Gummikappen ohne jeden Zusatz die blutlösende Kraft in unverminderter Stärke über ein Vierteljahr beibehalten sehen (Eisschrankaufenthalt). Alle 14 Tage wurde zur Probe hämolysirt. Die Alkalinität war dann die gleiche, wie am ersten Tage, geblieben. Umgekehrt sank bei anderen sterilen Colifiltraten in 2 und 3 Wochen die Hämolysinmenge um ein Beträchtliches; die früher deutlich alkalische Reaction war jetzt fast neutral geworden. Hier ein derartiges Beispiel:

Tabelle VIII.
Abnahme des Lösungsvermögens in 3 Wochen.

Filtrat	Hundeblut	A.	B.
1·0	1 Tropfen	complet	incomplet
0·5	„	„	ganz roth
0·25	„	„	Kuppe
0·1	„	fast complet	Spur
0·05	„	ganz roth	„
0·025	„	grosse Kuppe	Spürchen

A = Chamberland-Filtrat von 3 Wochen alter Bouilloncultur sofort nach Abnahme verwendet. B = Dasselbe nach 3 wöchentl. Eisschrankaufenthalt (steril).

100 ccm der betr. Ausgangsbouillon hatten einen Säuregehalt, der 8·7 ccm $^1/_{10}$ Normoxalsäure entsprach; die gleiche Menge des alkalischen Filtrates A war durch 7·5 ccm $^1/_{10}$ Normoxalsäure zu neutralisiren, während B. fast neutral reagirte. — Versuche lehrten mich, dass das Abschliessen der Aussenluft durch Gummikappen von Bedeutung ist. Neben dem Ammoniak, das innerhalb 14 Tagen aus nicht luftdicht verschlossenen Filtratkölbchen zur Hälfte entwichen war, spielen noch andere Alkalien eine Rolle; sie können im sterilen Filtrat durch uns unbekannte chemische Vorgänge mit der Zeit verschwinden. Mittels Gummistöpsel und Paraffin abgeschlossenes steriles Colifiltrat, das sogleich nach Passiren des Bakterienfilters in Mengen von 100 ccm 5 ccm $^1/_{10}$ Normoxalsäure zu neutralisiren vermochte (— die Ausgangsbouillon war schwach sauer gewesen —) und gut hämolysirte, hatte nach 14 Tagen $^3/_5$ seiner Alkalescenz verloren, und war nur noch in dem Maasse, wie Filtrat B. (s. Tab. VIII) hämolytisch. — Ein zweiter Kolben derselben Herkunft, lediglich mit Wattepfropf versehen, hatte in der gleichen Zeit die Hälfte des ursprünglichen schwachen Ammoniakgehaltes verloren, war aber nur um $^1/_5$ geringer alkalisch geworden. Dieses Filtrat löste ebenfalls schlechter wie früher. Es können also chemische Umwandlungen in dem sterilen Bakterienfiltrat vor sich gehen, Moleküle zerstört und neue aufgebaut werden. Gruber (13) hat in seinen letzten Vorträgen über die „Theorie der Antikörper“ auf die Möglichkeit solcher Vorgänge aufmerksam gemacht. — Derartige Befunde zeigen, wie überaus schwierig die Beurtheilung der Bakterienhämolysine ist, und warnen vor allzu schneller Aufstellung generalisirender Gesetze.

Madsen (3), Neisser und Wechsberg (8), R. Kraus (17) und Clairmont (4), sowie E. Levy und Prosper Levy (10) wiesen nach, dass der Thierkörper auf wiederholte subcutane Einverleibung von hämolysirender Bakterien-Bouilloncultur oder -Filtrat mit der Bildung

von Antilysinen reagirt. Wir kennen bis jetzt ein Anti-, Tetano-, Staphylo-, Typhus- und Vibriolysin. Nach intraperitonealer Injection tritt dieser Antikörper bisweilen nicht auf [Neisser u. Wechsberg (8)]. Ich konnte ein Antistaphylolysin nach intraoculärer Einbringung von Staphylokokken [Kayser (19)] in dem betreffenden Kaninchenblutserum constatiren. Diese künstlichen Antilysine vertragen längeres Erhitzen auf 56° C. — Kaninchen und Hunden spritzte ich zur Erzeugung eines Antilysins, von 1·0 ccm ab steigend bis 10·0 bezw. 20·0 ccm Colibouillonicultur unter die Haut; dieselbe war 20 Minuten bei 56° C. gehalten worden. Es ist wichtig, dass die Cultur mindestens viertägigen Brutschrankaufenthalt (bei 37° C.) hinter sich hat. Die Blutentnahme erfolgte 4 bis 6 Wochen nach Beginn der Behandlung. Normaler Weise hatte das Serum der Thiere ($^1/_2$ h auf 56° C. erhitzt) gegenüber 2 Lc.-Dosen Colifiltrat nur in Mengen von 1·0 ccm eine geringe antilytische Wirkung. Aus der nachstehenden Tabelle IX ist die Stärke des künstlichen Antilysins zu ersehen, gemessen an der doppelten und einfachen Lc.-Dosis des Colistammes, mit welchem die Thiere vorbehandelt waren (C. Gress.).

Tabelle IX.
Künstliches Antilysin.

Hundeblut	Filtrat	Kaninchen-serum	Lösung	Filtrat	Hunde-serum	Lösung
1 Tropfen	0·4 = 1 Lc.	1·0	Null	0·2 = 1 Lc.	1·0	Null
"	"	0·75	"	"	0·75	"
"	"	0·5	"	"	0·5	"
"	"	0·25	"	"	0·25	"
"	"	0·1	Spur	"	0·1	"
"	"	0·05	grosse Kuppe	"	0·05	Spur
"	"	0·025	fast complet	"	0·025	grosse Kuppe
"	"	0·01	complet	"	0·01	incomplet
"	"	0·005	"	"	0·005	fast complet
"	"	0·0025	"	"	0·0025	"
"	"	0·001	"	"	0·001	complet
"	"	Null	"	"	Null	"

Col. H., -Rou., -C.-Filtrat werden ebenfalls in ihrer Globulolyse beeinträchtigt, aber nicht in demselben hohen Maasse, wie Coli Gress. — Gleichwie dies Madsen (8) beim künstlichen Antitetanolysin gelang, konnte ich auch die bereits im Gange befindliche Blutlösung hemmen, wenn ich das Anticolilysin erst nachträglich zusetzte. Das künstliche Anticolilysin nimmt, wie mir einige Beobachtungen zeigten, im Laufe der ersten 2 Wochen nach der Blutentnahme beträchtlich ab (Eisschrank).

Dass auch manche Normalsera die cytolitische Wirkung der Bakterienbouillon zu paralysiren vermögen, hat Ehrlich (1) 1898 nach Kossel's Berliner Vertrag über das Tetanolysin berichtet; er machte seine Beobachtung am Pferdeserum. Die normalen Serumantilysine halten im Gegensatz zu den normalen Serumlysinen eine $^1/_2$ stündige Erwärmung auf 56° C. aus. R. Kraus und P. Clairmont (4) fanden ebenfalls, dass insbesonders Pferdeserum rothe Blutkörperchen vor der Auflösung durch nicht in exorbitantem Maasse (s. Vibr. cholerae Paris) globulicide Bakterienculturen schütze; diese Eigenschaft komme auch einigen anderen Seren zu. Sie brachten Normalserum mit wechselnden Mengen Hämolysin 2 Stunden zusammen und fügten dann dieses Gemisch einer 5procentigen Blutkörperchenaufschwemmung zu. Wenn erst nach 1stündiger Einwirkung des Hämolysins (A = Gift von Kraus) auf die Erythrocyten das Normalserum zugesetzt wurde, so gelang es diesen Untersuchern nicht mehr, den Lauf der Globulolyse zu hemmen. — Nach Neisser und Wechsberg (8) wirkt das Pferdeserum am energischsten antistaphylolytisch. Sie bewiesen ferner, dass dieser Antikörper von dem das Tetanolysin paralysirenden verschieden sei (ungleiche Stärke für beide Bakterienhämolysine). Das zweitstärkste normale antistaphylolytische Verhalten fanden sie beim Serum vom Rinde, dann Hammel, Schwein, Meerschweinchen. Das menschliche Blutserum enthielt in den 21 Untersuchungsfällen stets Antistaphylolysin, aber sehr wechselnde Mengen.

Ich habe bei acht normalen Tier- und verschiedenen menschlichen Seren — unter letzteren solchem vom Nabelschnurblut — nach Anticolilysin gesucht. Die Ergebnisse sind in Tabelle X zusammengestellt; wurden verschiedene Seren derselben Art geprüft, so ist der Mittelwert angegeben. — Mit dem Blutserum des Neugeborenen (menschliche Nabelschnur) konnte ich auch durch Spätzusatz stark fortgeschrittene Hämolyse unterbrechen und zum Stillstand bringen.

Um geringe Wirkung noch zu erkennen, verwandte ich hier nur eine Lc.-Dosis Colifiltrat. (S. Tabelle X.)

Die grösste Menge natürliches Anticolilysin findet sich also im Serum des Pferdes und Menschen, dann folgen Rind, Kaninchen, Hammel, Schwein, Taube und Meerschweinchen; die Reihe beschliessen, als am schwächsten antilytisch, das Gans- und Hundeserum. — Angeführt sei noch, dass das Serum eines Hundes seine eigenen Erythrocyten nicht stärker schützte, als die anderer Individuen seiner Gattung.

Wir sehen beim Vergleich mit früheren Resultaten (Tabellen I und II), dass nicht alle Blutarten, welche sehr schlecht gelöst werden, viel natürliches Antilysin im Serum bergen (Meerschweinchen, Taube, Gans, Schwein); andererseits kann eine Blutart stark von Colifiltrat angegriffen werden,

Tabelle X.
Normalsera $^1/_2$ Stunde auf 56° C.

Hundeblut	Filtrat	Normalserum	Mensch	Mensch-Nabelschnur	Rind	Kaninchen	Meerschw.
1 Tropf.	0·25 = 1 Lc.	1·0	Null	Null	Spur	Spur	Kuppe
„	„	0·5	Kuppe	Spur	Kuppe	grosse Kuppe	grosse Kuppe
„	„	0·1	grosse Kuppe	grosse Kuppe	ganz roth	incomplet	fast complet
„	„	0·05	ganz roth	ganz roth	incomplet	fast complet	complet
„	„	Controle Null	complet	complet	complet	complet	complet

Hundeblut	Filtrat	Normalserum	Schaf	Hund	Schwein	Pferd	Taube	Gans
1 Tropf.	0·25 = 1 Lc.	1·0	Kuppe	ganz roth	Kuppe	Null	Kuppe	ganz roth
„	„	0·5	grosse Kuppe	fast complet	grosse Kuppe	„	ganz roth	incomplet
„	„	0·1	ganz roth	complet	ganz roth	Kuppe	incomplet	fast complet
„	„	0·05	incomplet	„	fast complet	ganz roth	complet	complet
„	„	Controle Null	complet	„	complet	complet	„	„

deren Serum relativ viel Antilysin enthält (Pferd), und dabei macht hier das Waschen gar nichts an den Lösungsresultaten aus. Diese Thatsachen beweisen auf mehrfache Art, dass das Verschontbleiben einer Erythrocytenart von der Auflösung durch Bakterienstoffwechselproducte in der Hauptsache nicht dem Schutze einer Serumhülle zu danken ist.

Es war mir ferner von Interesse, nachzuforschen, ob etwa schon durch das Absterben von Colibakterien die Bouillon globulicides Vermögen erhalte. Zu dem Ende tödtete ich 36stündige (37° C.), gut entwickelte Bouillonculturen (Coli Gress.), welche nachweislich noch nicht hämolysirten, mittels Toluol, andere durch mehrstündiges Erhitzen auf 56° C. ab, und hielt sie dann 3 Wochen bei 35° C. Der Säuregehalt von 100 ccm Ausgangsbouillon entsprach 8·7 ccm $^1/_{10}$ Normoxalsäure und nach 36 h noch 5·0 ccm. Im Verlauf der 21 Tage blieb die Säuremenge der sterilen Culturen die gleiche, und es war keine Spur von Hämolysin für Hundeblut nachzuweisen.

Was den Zusammenhang zwischen Bakterien-Virulenz und Blutlösungsvermögen anlangt, so geht wohl die allgemeine Ansicht heute dahin, dass sie wenig miteinander zu thun haben. Ich habe grosse Mengen Hämolysin bei schwach virulenten Colistämmen gefunden. Andererseits war das Blutlösungsvermögen eines zwischen B. typhi und coli stehenden, recht pathogenen B. paratyphi [A. Brion und H. Kayser (20)] gleich Null. — Auch folgender Versuch gehört an dieser Stelle angeführt: Nach der Methode R. Pfeiffer's (21) tödtete ich 8tägigen abgeschabten Colikartoffelrasen mit Chloroform ab, trocknete die Bakterienmasse im Vacuum bei Zimmertemperatur und zerrieb sie gehörig in sterilem Porzellanmörser. Das Bakterienpulver war steril. Wohl konnte ich mit 50 ^{mg} (intraperitoneal) ein Meerschweinchen (250 ^{g}) binnen 2 Tagen tödten (bei der Section kein Bakterienbefund), aber auch mit bedeutend grösseren Mengen des Bakterienpulvers war nicht die geringste Cytolyse zu erreichen.

Wir haben also, wenn ich zum Schlusse einiges Besondere nochmals hervorhebe:

1. Zwischen hitzebeständigen und hitzeunbeständigen Bakteriohämolysinen zu scheiden; von den ersteren kennen wir das Pyocyaneo-, Typhus- und Colilysin, von der zweiten Art das Tetano- und Staphylolysin.

2. Zum Nachweis der Bakteriohämolysine eignet sich am Besten das Hunde-, Pferde-, Kaninchen- und Rinderblut. Vogelblutkörperchen sind nicht zu verwenden. — Von verschiedenen Bakteriohämolysinen werden unter Umständen ungleiche Blutarten besonders stark angegriffen (geringe Bedeutung der Serumschutzhülle).

3. Zwischen den Serum- und Bakterienfiltrathämolysinen bestehen mehrere tiefgreifende Unterschiede (Agglutinationsphänomen, Thermostabilität).

4. Die natürlichen Antilysine eines Blutserums können auf verschiedene blutlösende Bakterien sehr ungleich antilytisch wirken.

5. In sterilen Bakterienfiltraten können chemische Umsetzungen vor sich gehen, welche die Hämolysirfähigkeit störend beeinflussen.

Was im Speciellen das thermostabile Colilysin anlangt, so gilt Folgendes:

1. Bouillonculturen und -Filtrate des B. coli besitzen die Eigenschaft, manche Erythrocytenarten, besonders die des Hundes aufzulösen. (Keine Tagesschwankungen.)

2. Die Säuremenge der Ausgangsbouillon ist ebenso wie die Alkalibildung von Einfluss auf den Grad der Hämolysinproduction und der schliesslichen Blutlösung.

3. Der Hämolyse geht keine Agglutination voraus, doch folgt bei nicht völliger Lösung eine Verklumpung der Erythrocyten.

4. Eine noch bei 0° active haptophore und eine bei 37° C. rasch wirkende toxophore Gruppe können getrennt beobachtet werden.

5. Luftdicht verschlossene sterile Colifiltrate behalten ohne jeden Zusatz unter Umständen mehrere Monate lang ihr Hämolysirvermögen in unverminderter Stärke.

6. Verschiedene normale Thiersera bergen Anticolilysin in ungleichen Mengen. Das Serum von erwachsenen Menschen, wie Neugeborenen paralysirt ebenfalls die Wirkung von Colilysin.

7. Das künstliche Antilysin eines Colibakteriums wirkt auch auf das Lysin anderer Colistämme, allerdings in schwächerem Maasse.

8. Todte, ausgelaugte Colibakterien können zwar Giftsubstanzen für manche Thierarten enthalten, doch hämolysiren sie nicht.

Wir erhielten einen Einblick, der lehrt, wie schwierig diese Vorgänge in dem chemisch complicirten Medium Bakterienfiltrat zu beurtheilen sind. Sollen feine Unterschiede wahrgenommen werden, so bedürfen die bisherigen Methoden des Hämolysirens einer Verfeinerung (s. o.). Proteolytische Vorgänge spielen sich bei dieser Hämolyse nicht ab. Ob wir ein Blutgift als einen bestimmten, vielleicht chemisch definirbaren Körper vor uns haben, oder ob dieser Vorgang rein physikalisch als Folge grosser osmotischer Spannungsunterschiede zu erklären ist, wie dies v. Baumgarten (14) bei der Serumhämolyse annimmt, kann vor der Hand nicht entschieden werden. Physikalische Untersuchungen, wie sie oben angedeutet sind, müssen der endgültigen Lösung dieser Frage vorausgehen.

Den Herren Professoren J. Forster und E. Levy danke ich für das reundliche Interesse, mit welchem sie meine Arbeit begleiteten.

Litteratur-Verzeichniss.

1. Ehrlich, S. Sitzungsbericht der Gesellschaft der Charité-Aerzte. *Berliner klin. Wochenschrift.* 1898. Nr. 12.

2. Thorvald Madsen, Ueber Tetanolysin. *Diese Zeitschrift.* 1899. Bd. XXXII. S. 214.

3. Madsen, Ueber Heilversuche im Reagensglas. *Ebenda.* Bd. XXXII. S. 289.

4. R. Kraus und P. Clairmont, Ueber Hämolysine und Antihämolysine. *Wiener klin. Wochenschrift.* 1900. XIII. Jahrg. S. 49 ff.

5. W. Bulloch und W. Hunter, Ueber Pyocyaneolysin. *Centralblatt für Bakteriologie.* 1900. Abth. I. Bd. XXVIII. Nr. 25.

6. L. Weingeroff, Zur Kenntniss des Hämolysin des Bac. pyocyaneus. *Ebenda.* 1901. Bd. XXIX. S. 777.

7. Margarethe Breymann, Ueber Stoffwechselproducte des Bac. pyocyaneus. *Ebenda.* 1902.

8. M. Neisser und Fr. Wechsberg, Ueber das Staphylotoxin. *Diese Zeitschrift.* 1901. Bd. XXXVI. S. 299 ff.

9. C. Lubenau, Danzig, Ueber die hämolytische Fähigkeit einzelner pathog. Schizomyceten. *Centralblatt für Bakteriologie.* Abth. I. Bd. XXX. Hft. 9 u. 10.

10. E. Levy und Prosper Levy, Ueber das Hämolysin des Typhusbacillus. *Ebenda.* 1901. Bd. XXX. S. 405.

11. Bordet, Sur l'agglutination et la dissolution des globules rouges etc. *Annales de l'Institut Pasteur.* 1899. T. XIII.

12. Ehrlich und Morgenroth, Zur Theorie der Lysinwirkung, und Ueber Hämolysine. *Berliner klin. Wochenschrift.* 1899 und 1900.

13. Max Gruber, Zur Theorie der Antikörper. II. Ueber Bakteriolysine und Hämolysine. *Münchener med. Wochenschrift.* 1901. Nr. 48 u. 49.

14. P. v. Baumgarten, Mikroskopische Untersuchungen über Hämolyse im heterogenen Serum. *Berliner klin. Wochenschrift.* 1901. Nr. 50.

15. Heinrich Kayser, *Die Flora der Strassburger Wasserleitung.* Kaiserslautern 1900.

16. Prosper Levy, Beitrag zur Kenntniss der Stoffwechselproducte der Typhusbacillen. *Inaug.-Diss.* Strassburg 1902.

17. R. Kraus, Ueber Bacteriohämoagglutinine u. s. w. *Wiener klin. Wochenschrift.* 1902. Nr. 5.

18. A. Shibayama, Tokio, Einige Experimente über Hämolysine. *Centralblatt für Bakteriologie.* 1901. Abth. I. Bd. XXX. S. 760.

19. Heinrich Kayser, Ueber den Einfluss des Traubenzuckers auf verschiedene Lebensäusserungen des Staph. pyog. (Virulenz u. s. w.). *Diese Zeitschrift.* 1902.

20. Albert Brion und Heinrich Kayser, Ueber eine Erkrankung mit dem Befunde eines typhusähnlichen Stäbchens im Blute (Paratyphus). *Münchener med. Wochenschrift.* 1902.

21. R. Pfeiffer, Untersuchungen über das Choleragift. *Diese Zeitschr.* Bd. XI. S. 393.

Bemerkung zu der Arbeit von Albrecht Burdach: „Der Nachweis der Typhusbacillen am Menschen".[1]

Von

Dr. **Max Auerbach** und Dr. **Ernst Unger**.

Gelegentlich der Besprechung der zum Nachweis der Typhusbacillen im Blut angewandten Methoden äussert sich Burdach über unser nach Castellani's Vorgang angestelltes Verfahren:

„Allerdings kann man ihren Untersuchungen den Vorwurf der Leichtfertigkeit nicht ersparen, da sie zur Identificirung ihrer Bacillen nur das Verhalten derselben in steriler Milch und gegenüber einem „hochwerthigen Typhusserum" heranzogen, was freilich völlig ungenügend ist."

In unserer Arbeit ist nun wörtlich Folgendes zu lesen: „Zur Identificirung wurden Abimpfungen auf schrägem Agar, Milch, Traubenzucker[2] und Bouillon gemacht, ferner die 8stündige gut bewegliche Bouilloncultur mit Hülfe eines stark agglutinirenden Serums auf ihre Agglutinirungsfähigkeit geprüft."

Halten wir daneben, was Burdach zur Identificirung seiner aus Blut, Urin, Fäces u. s. w. gezüchteten Bacillen für erforderlich hält: „Bei den folgenden Untersuchungen wurde die Diagnose „Typhusbacillen" immer erst gestellt nach Anstellung der Lackmusmolke- und Gährungsprobe, nach dem Verhalten im Gelatinestich, im hängenden Tropfen und gegenüber hochwerthigen Typhusserum."

Burdach hat demnach im Wesentlichen die gleichen Methoden benutzt, wie wir, nur dass er eine Gelatinestichcultur anlegte und an Stelle

---

[1] *Diese Zeitschrift.* Bd. XLI.

[2] Gemeint ist Traubenzuckeragarsticheultur.

der sterilen Milch die Lackmusmolke anwandte, letzteres Proben, die in differentialdiagnostischer Beziehung als ziemlich gleichwerthig angesehen werden.

In der Annahme, dass unsere Arbeit Burdach nur im Referat vorgelegen habe, haben wir die uns zugänglichen Referate durchgesehen, mussten uns indess überzeugen, dass in diesen die von uns zur Identificirung der Typhusbacillen angewandten Methoden von keiner Seite, auch nicht von Fachbakteriologen[1] beanstandet worden sind.

Es bleibt nur die Annahme übrig, dass Burdach unsere Arbeit äusserst flüchtig gelesen hat. Wir können ihm daher den Vorwurf nicht ersparen, dass er in unberechtigter Weise gegen uns den Vorwurf der Leichtfertigkeit erhoben hat.

---

[1] Baumgarten's *Jahresbericht; Centralblatt für Bakteriologie* u. s. w.

[Aus dem Institut für Infectionskrankheiten in Berlin.]
(Director: Geh. Med.-Rath Prof. Dr. R. Koch.)

Ueber eine unter dem Bilde des Typhus verlaufende, durch einen besonderen Erreger bedingte Epidemie.

Von

Dr. H. Conradi, Stabsarzt Dr. W. v. Drigalski

und

Stabsarzt Dr. G. Jürgens.

Einleitung.

Solange sich die ärztliche Kunst noch hauptsächlich auf die symptomatische und anatomische Diagnostik stützen musste, grenzte man von dem Typhus abdominalis eine ganze Reihe ähnlicher Krankheitsbilder ab. So unterschied Griesinger von dem Ileotyphus das Typhoid und bezog in letztere Krankheitsgruppe das biliöse Typhoid, die Febris gastrica, febricula u. s. w. ein. Als aber eine exacte aetiologische Forschung einsetzte, und der Typhusbacillus durch Koch, Eberth und Gaffky entdeckt war, gab man die Anschauung von der Vielheit auch in ihrer Ursache verschiedener typhöser Krankheitsbilder auf, und man versteht zur Zeit unter Typhus eine aetiologische Einheit.

Vor kurzem sind aber vereinzelte bakterielle Befunde mitgeteilt worden, welche die Frage nach der ätiologischen Einheitlichkeit des klinischen Typhus wieder aufrollen. Im Jahre 1898 hat zuerst Gwyn[1] aus dem Blute eines Typhuspatienten einen Bacillus isolirt, dessen culturelle Eigenschaften ihn vom Typhusbacillus merklich unterschieden. Ferner agglutinirte das Serum des Patienten nur den isolirten Mikroben, nicht aber den Typhusbacillus. Cushing[2] fand dann, allerdings erst neun Monate nach der vorausgegangenen Typhusinfection, im Eiter des entstandenen Rippen-

---

[1] *Johns Hopkins Hospital Bulletin.* 1898. Vol. IX. p. 54.
[2] *Ebenda.* 1900. Vol. XI. p. 156.

abscesses einen ähnlichen Bacillus. Eingehende Untersuchungen stellte dann Schottmüller an. In sechs endemischen Krankheitsfällen, die unter dem klinischen Bilde eines Typhus verliefen, züchtete er aus dem Blut Bakterien, die scharf vom Typhusbacillus abgegrenzt werden konnten. In dem zuerst und in einem später veröffentlichten Falle fand Schottmüller einen Mikroorganismus, der sich in seinem Verhalten wesentlich unterschied von dem Bacterium, welches derselbe Autor späterhin in vier anderen Typhusfällen aus dem Blute cultivirte. Gemeinsam war diesen Krankheitsfällen die Serumreaction mit dem aus dem Blut gezüchteten Mikroben, während Typhusbacillen durch das Krankenserum nicht beeinflusst wurden. Schottmüller schlägt vor, mit dem ätiologischen Begriff Paratyphus die von ihm beschriebene Krankheit, ihren Erreger als Paratyphusbacillus zu bezeichnen. Einen weiteren Schritt vorwärts stellen die sorgfältigen Untersuchungen von Kurth dar. Ihm gelang es, in typhusähnlichen Fällen das eine Mal aus den Fäces, das andere Mal aus dem Urin einen bis dahin noch nicht beschriebenen Bacillus aufzufinden, der von dem Blutserum der beiden Kranken hochgradig agglutinirt wurde. Ferner ward bei drei weiteren, unter ähnlichen Symptomen Erkrankten eine positive Serumreaction mit diesem Mikroorganismus (von Kurth Bac. bremensis febris gastricae benannt) festgestellt. In allen Fällen übte das Blutserum keine agglutinirende Wirkung auf den Typhusbacillus aus. Endlich beschrieben noch Edward H. Hume[1] sowie Brion und Kayser[2] je einen typhusverdächtigen Fall, bei dem aus Fäces und Urin, von den letztgenannten Autoren auch aus dem Blut, Bakterien gezüchtet wurden, die mit dem Blute des Typhusverdächtigen eine starke Agglutination zeigten, während das Krankenserum Typhusbacillen nicht beeinflusste.

Um nun etwa die Aufstellung einer neuen Krankheitsform zu rechtfertigen, sind diese bislang zur Beobachtung und Untersuchung gekommenen Fälle zu vereinzelt.

Dagegen sind wir in der Lage, nachfolgend über Untersuchungen zu berichten, die zu der Feststellnng des besonderen Erregers einer unter dem klinischen Bilde des Typhus verlaufenden Epidemie geführt haben. —

Diese Untersuchungen wurden von den Verfassern[3] gemeinschaftlich in dem für die Zwecke der Typhuskommission im Garnisonlazareth Trier errichteten Laboratorium ausgeführt.

---

[1] *Thompson Yates Laboratories Liverpool.* 1902. Vol. IV.

[2] *Münchener med. Wochenschrift.* 1902. Nr. 15.

[3] Zur Zeit Mitglieder der im Auftrage des Cultus- und Kriegsministeriums von Hrn. Geh.-Rath Koch entsandten, unter Leitung des Hrn. Prof. Frosch stehenden Commission zur Bekämpfung des Typhus im Regierungsbezirk Trier.

A. Bemerkungen zum Verlauf der Epidemie und Gang der bakteriologischen Untersuchungen.

Am 18. Februar d. J. traf bei der 16. Division die erste Meldung von Erkrankungen beim II. Bataillon des Infanterie-Regiments Nr. 70 ein, die wegen leichter Durchfälle an das Vorliegen einer specifischen Darmerkrankung denken liessen, im Uebrigen aber den Verdacht einer Influenza-Epidemie erwecken mussten. Am nächsten Tage waren bereits 19 Mann ins Garnisonlazareth Saarbrücken aufgenommen und eine noch grössere Anzahl zur Beobachtung in Revierkrankenstuben isolirt. Wenn nun auch der Gesammteindruck es wahrscheinlich machte, dass es sich nur um Erkältungskrankheiten, bei mehreren Leuten vielleicht um Influenza handelte, so wurde doch schon an diesem Tage der Verdacht auf Typhus rege, um so mehr, als manche Erscheinungen nach dem Urteil des Hrn. Generaloberarzt Dr. Zwicke lebhaft an die vor vier Jahren beim selben Regiment ausgebrochene Typhus-Epidemie erinnerten, die ebenfalls durch das Vorherrschen von Influenza-Symptomen Anfangs diagnostische Schwierigkeiten verursacht hatte.

Bei einem Theil der Kranken bestanden bereits mässige Durchfälle, bei den meisten auch Erscheinungen von acuter Rachen- und Mandelentzündung, z. Th. mit starker Schwellung der Rachenfollikel. Auch musste das Auftreten von Herpesbläschen auffallen.

Es wurde demgemäss sowohl Rachenschleim und Sputum, wie auch Stuhl und Blut von den Verdächtigen entnommen, und bereits am 20. II. wurden in Trier gleich nach unserer Rückkehr von Saarbrücken bei drei Kranken Influenzabacillen im Sputum nachgewiesen[1].

Da jedoch am nächsten Tage schon im Stuhl eines Kranken sehr „typhusverdächtige“ Stäbchen gefunden wurden, und bei einem anderen die Gruber-Vidal'sche Reaction in einer Verdünnung von 1:100 deutlich positiv ausfiel, so gewann der Typhusverdacht doch ausserordentlich an Wahrscheinlichkeit, zumal auch in Saarbrücken die behandelnden Aerzte inzwischen bei einigen Kranken die klinische Diagnose „Typhus“ für gesichert hielten. Die typhösen Erscheinungen traten immer mehr in den Vordergrund, so dass Hr. Corpsgeneralarzt Dr. Timann bei persönlicher Besichtigung am 23. II. nach dem klinischen Bilde das Bestehen einer Typhus-Epidemie feststellen konnte.

Durch Verfügung Sr. Excellenz, des Hrn. Generalstabsarztes der Armee wurden nun die militärischen Mitglieder der Typhus-Commission mit der Ausführung aller sich nothwendig erweisenden Untersuchungen

---

[1] Von Hrn. Prof. Frosch.

in Saarbrücken beauftragt und vom Corpsarzt des VIII. Armeecorps, Hrn. Generalarzt Timann, angewiesen, zunächst sämmtliche Typhus-Verdächtigen und Leichtkranken, später auch alle Genesenden auf Typhuskeime zu untersuchen. Jeder dieser Leute wurde drei auf einanderfolgenden Untersuchungen[1] unterworfen, und nur solche entlassen, bei denen diese dreimalige Untersuchung negativ geblieben war. Bei den Verdächtigen fanden ausserdem wiederholte Blutuntersuchungen (durch Vidal'sche Reaction) statt.

Seitens der betheiligten Sänitätsofficiere waren von vornherein alle Mannschaften des Bataillons, welche auch nur die geringsten Anzeichen einer Darmerkrankung boten, aus der Truppe herausgezogen worden, so dass bis zum 19. 2. bereits 50, bis Anfang März gegen 90 Mann zur Untersuchung kamen. Es wird sich in Folgendem zeigen, dass gerade die Absperrung solcher Leute, die man nicht für krank ansehen konnte, und die kaum einen Tag an Durchfall gelitten hatten, es ermöglichte, durch die bakteriologische Untersuchung die infectionstüchtigen herauszufinden.

Das Untersuchungsmaterial wurde postmässig verpackt in möglichst frischem Zustande durch Boten von Saarbrücken nach Trier befördert, zum Theil von den Verfassern selbst entnommen.

Zur bakteriologischen Untersuchung von Stuhl und Harn kam ausschliesslich das in Band XXXIX[2] dieser Zeitschrift veröffentlichte Verfahren mit Lackmus Milchzuckeragar in Anwendung. Gleich aus den ersten Untersuchungsproben wurden nun Bacillen isolirt, die nach ihrem Verhalten auf dem angewandten Nährboden so sehr den Typhusbacillen ähnelten, dass sie näher bestimmt werden mussten. Die verdächtigen Colonieen wurden zunächst mit hochwerthigem Typhusimmunserum einer Ziege geprüft, das mit Typhusbacillen stets eine sehr deutliche und prompte Agglutination zeigte. Da nun die Verfasser bei mehr als halbjähriger ständiger Untersuchung ein solches Verhalten nur bei Typhuscolonieen gesehen hatten, so erschien es gerechtfertigt, die isolirten Bakterien auf Grund ihres verdächtigen Wachsthums und ihrer prompten Agglutination zunächst als Typhusbacillen anzusprechen und ihre Identität festzustellen. Aber schon am nächsten Morgen (bisweilen auch schon nach 6 Stunden) musste diese Vermuthung fallen gelassen werden, weil Traubenzucker unter Gasbildung vergohren wurde. Auch der Verdacht, es könne sich um verunreinigte Colonieen handeln, bestätigte sich nicht. Wurden nämlich von einer in physiologischer Kochsalzlösung aufgeschwemmten Spur dieser Colonieen neue Platten angelegt, um die einzelnen Keime zu trennen, so ging

[1] In Analogie der bei Diphtherie für die Armee geltenden Vorschriften.

[2] S. 283 ff.

auf diesen Platten nach 16 Stunden eine Reincultur der fraglichen Bacillen auf, und eine stattgehabte Verunreinigung konnte somit ausgeschlossen werden.

Noch auffälliger erschien das Verhalten dieser Bacillen bei der Prüfung mit Krankenserum. Schon in den ersten Tagen kamen wir nämlich auf ein von einem Leichtkranken stammendes Serum, das sowohl Typhusbacillen wie auch unsere Stäbchen in einer Verdünnung von 1:200 (und weit höher) sofort und ausserordentlich stark agglutinirte. Es zeigte sich nun, dass dieses Krankenserum die von uns isolirten Bakterien bedeutend höher und schneller agglutinirte als unsere übrigens sehr leicht agglutinirenden Typhusstämme. Dieses Verhalten stellte ein weiteres, wichtiges Unterscheidungsmerkmal zwischen beiden Bakterienarten dar, und wir werden später auf diesen Punkt ausführlicher zurückkommen. Zunächst wurden unsere Untersuchungen durch die Anwendung dieses Krankenserums ausserordentlich erleichtert, weil durch die Prüfung aller verdächtigen Colonieen mit diesem Serum ein Uebersehen der beiden Bakterienarten ausgeschlossen war. Selbstverständlich unterliessen wir nicht, in jedem einzelnen Falle nach Koch-Eberth'schen Bacillen zu forschen, auch als im Verlauf der Untersuchungen bereits festgestellt war, dass die von uns isolirten Stäbchen in ätiologischer Beziehung zur Epidemie standen. Uebrigens wurden wir zur näheren Prüfung unserer Bacillen um so mehr veranlasst, als ein Kenner der hiesigen epidemiologischen Verhältnisse — Hünermann — schon früher auf die Möglichkeit einer epidemischen Verbreitung „typhusähnlicher Keime" hingewiesen hat[1].

Das Resultat unserer Untersuchungen ging nun dahin, dass in keinem einzigen Falle während dieser Epidemie weder aus den Fäces noch aus dem Urin oder aus den Roseolae Koch-Eberth'sche Typhusbacillen gezüchtet werden konnten. Dagegen fanden sich in diesen Untersuchungsobjecten bei allen in den ersten Krankheitsstadien eingehend untersuchten Kranken die erwähnten, wohl charakterisirten und weiter unten näher beschriebenen Bacillen.

Die Untersuchung des Urins (nach Neufeld) geschah in der ersten Zeit nur dann, wenn er frisch gelassen trübe aussah. In einem solchen Falle liessen sich die Bacillen in grossen Mengen nachweisen. Die Untersuchung klaren Harns — und zwar sowohl des Sediments wie der oberflächlichen Schicht 15 Minuten nach der Centrifugirung — ergab dagegen niemals verdächtige Bakterien.

Aus den Roseolae wurden die Bacillen in der Weise gewonnen, dass jene mit einem geschärften Metallspatel oberflächlich abgeschabt

[1] *Deutsche militär-ärztl. Zeitschrift.* 1901.

Tabelle I.
Uebersicht über die ersten bakteriologischen Befunde (Bacillen-Nachweis und erstes Auftreten der Serum-Reaction).

Laufende Nr.	Nachweis der Bacillen		Erste positive Serum-Reaction		
	Untersuchungs-material	Krank-heitstag	mit Typhus-bacillen	mit den isolirten Bac.	Krank-heitstag
1	Fäces Roseolae	6	1: 80	—	12
2	—	—	1: 80	—	13
3	—	—	1: 80	—	13
4	Fäces Roseolae	6	1:100	—	10
5	—	—	1:100	—	5
6	Fäces	5	1:500	1:500	7
7	„	4	1:100	1:200	27
8	„	19	1: 50	1: 50	151
9	„	5	—	1:100	50
10	„	—	—	1:100	37
11	„	13	1: 80	—	9
12	Fäces Roseolae	8	1:100	—	10
13	Urin	23	1: 50	1:200	28
14	Fäces	12	—	1:100	19
15	—	—	—	1: 50	5
16	—	—	—	1: 50	8
17	„	20	—	1:100	16
18	—	—	—	1:100	19
19	„	18	—	1:100	67
20	„	7	—	—	—
21	Roseolae	7	—	1:100	9
22	Fäces	7	—	—	—
23	—	—	1:100	1:100	12
24	„	7	—	—	—
25	—	—	—	1:100	17
26	—	—	—	1:100	22
27	„	9	—	1:100	10
28	„	6	—	1:100	7
29	—	—	—	1: 80	6
30	„	14	—	1: 80	7
31	—	—	—	1: 50	33
32	—	—	—	1:100	8
33	„	16	—	—	—
34	—	—	—	1:100	16
35	„	9	—	1:100	16
36	„	6	—	1:100	6
37	—	—	—	1:100	9
38	„	35	—	1:100	21

wurden. Das Material kam dann mit dem Spatel in ein Bouillonröhrchen, und nachdem dieses einige Stunden bei 37° gestanden hatte, wurden einige Oesen der Bouillon auf Agarplatten gebracht. Der Nachweis gelang in vier von sechs Fällen.

Wie aus Tabelle I zu ersehen ist, wurden unsere Bacillen zwar nur in 23 von 38 Fällen gefunden; gezüchtet wurden sie bei einem aus dem Urin, bei einem aus den Roseolae, bei dreien aus Roseolae und Fäces und bei 18 nur aus den Fäces. In den Fäces speciell wurden sie in Folge der wiederholten Untersuchungen im Ganzen 41 Mal nachgewiesen. Doch muss dazu bemerkt werden, dass in den 15 negativen Fällen entweder nur ungenügend oder erst nach abgelaufener Krankheit oder überhaupt nicht untersucht wurde, weil die Diagnose durch den klinischen Befund und deutliche Vidal'sche Reaction bereits feststand, und unsere Aufgabe hauptsächlich darin bestand, in zweifelhaften Fällen die Diagnose durch den Bacillennachweis zu sichern.

Die Untersuchung des Blutserums der Kranken auf Vidal'sche Reaction wurde, wie ebenfalls aus der Tabelle I ersichtlich ist, zunächst mit Typhusbacillen angestellt, später dagegen mit den aus den Fäces der Kranken isolirten Bakterien. Die angegebenen Verdünnungen sind nicht etwa als Grenzwerthe zu betrachten, sondern die Tabelle soll nur veranschaulichen, in welcher Verdünnung und an welchem Krankheitstage zum ersten Male die Serumreaction positiv ausfiel. Die genaueren Beobachtungen über das Verhalten des Blutserums werden weiter unten mitgetheilt.

Der erste positive Bacillenbefund gelang gleich bei der ersten Untersuchung der am 20. II. entnommenen Stuhlprobe[1]. Der Kranke befand sich am dritten Tage im Lazareth und am sechsten Krankheitstage. Dieser frühzeitige Nachweis wurde, wie aus der Tabelle ersichtlich, in einer ganzen Reihe von Fällen, einmal sogar schon am vierten Krankheitstage, erbracht.

Aehnlich wie Typhusbacillen beim Typhus wurden unsere Bacillen bei manchen Leuten zeitweise so massenhaft ausgeschieden, dass sie den ganz überwiegenden Theil der zum Wachsthum kommenden Bakterienflora des Darms darstellten; schon in den nächsten Tagen waren sie aber bei den nämlichen Patienten nur noch vereinzelt oder auch gar nicht mehr nachzuweisen, doch traten sie später eventuell von Neuem und manchmal sogar in reichlicher Anzahl wieder auf. Bei der Mehrzahl der Kranken

[1] Der Nachweis der Bacillen — auf Grund des Wachsthums und der Agglutination — erfolgte stets am Tage nach der Entnahme der Untersuchungsprobe. Ihre Identität konnte endgültig natürlich erst in den nächsten Tagen festgestellt werden.

fanden sie sich bald nach der Lazarethaufnahme, in 17 von 23 Fällen bereits innerhalb der ersten Krankheitswoche, um etwa schon eine Woche später nicht wieder in erheblicher Menge zu erscheinen. Bei 5 Kranken hielten sie sich indessen sehr hartnäckig, bei 2 waren sie bei jeder Untersuchung 3 bezw. 4 Wochen lang, bei 1 wiederholt 5 Wochen lang, bei 1 sogar noch 8 Wochen nach seiner Aufnahme in den Fäces nachweisbar. Bei einem Patienten, der gleichzeitig eine deutliche Serumreaction zeigte, wurden sie neben Tuberkelbacillen 6 Wochen lang im Harn aufgefunden![1] Der Betreffende ist bald nach der letzten Untersuchung an Phthise gestorben (nicht obducirt).

In vier Fällen endlich liessen sich die Bacillen im Stuhl nachweisen, während die gleichzeitig angestellte Vidal'sche Reaction in einer Verdünnung von 1:40 noch negativ ausfiel.

Eine Anzahl von Leuten, welche auf Grund ganz geringfügiger Beschwerden in Beobachtung genommen waren, wurden durch die bakteriologische Untersuchung als inficirt herausgefunden, ohne dass zur Zeit des Bacillennachweises irgend welche deutlichen klinischen Anzeichen einer Infection bestanden hätten. Auch jene Patienten, bei welchen längere Zeit hindurch Bakterien im Stuhl auftraten, waren durchaus nicht alle ebenso lange subjectiv krank. Es konnten vielmehr öfters aus anscheinend durchaus normalen Abgängen noch die Keime isolirt werden. Später verschwanden sie jedoch auch bei diesen gänzlich, wie durch eine sehr ausgedehnte Beobachtungsdauer mit verhältnissmässig grosser Sicherheit festgestellt wurde. Bei gesunden Mannschaften oder bei Kranken anderer Bataillone desselben Regiments konnten sie, abgesehen von drei zu dieser Epidemie gehörigen Kranken des III. Bataillons, niemals nachgewiesen werden.

Ausserhalb des menschlichen Körpers und seiner Abgänge waren die Bacillen nie zu finden. Diese Untersuchungen betrafen speciell das Wasser aus den verschiedenen Druckständern der das befallene Casernement versorgenden Wasserleitung. Es hatte sich schon am ersten Tage der Besichtigung ergeben, dass die technische Möglichkeit einer Verunreinigung desselben von einem Spülcloset aus zur fraglichen Zeit vorgelegen hatte. Die weitere Untersuchung hierüber und der experimentelle Nachweis der angedeuteten Verhältnisse sind von Hrn. Stabsarzt Priefer geführt worden und werden später veröffentlicht.

Es sei hierzu nur bemerkt, dass das negative Ergebniss dieser Wasseruntersuchungen für die Beweiskraft jener Feststellungen nicht in Betracht

---

[1] Der von Hünermann aufgeführte Nachweis im Harn betrifft einen anderen Fall (s. u.).

kommen kann; einmal schon, weil ein negatives Resultat gerade für eine derartige äusserst schwierige Wasseruntersuchung bislang wenigstens nichts besagt. Zweitens aber waren in diesem Falle die Aussichten auf ein positives Ergebniss von vornherein sehr gering, weil man sofort ein starkes Durchspülen des verdächtigen Rohrnetzes vorgenommen hatte.

B. Morphologie und Biologie des Saarbrückener Stäbchens.

I.

a) Allgemeine Morphologie, Verhalten auf den üblichen Nährböden.

Nachdem schon der Ausfall der ersten Plattenuntersuchungen die Aufmerksamkeit auf die zunächst sehr „typhusverdächtig" erscheinenden Bacillen gelenkt hatte, wurden sie auf ihre etwaigen Besonderheiten nach verschiedenen Richtungen hin untersucht.

Rein morphologisch betrachtet, lassen sich die Bakterien am kürzesten dahin charakterisiren, dass sie an Form und Beweglichkeit durchaus gut beweglichen Typhusbacillen gleichen. Die gewöhnlichen Anilinfärbungen nehmen sie leicht an, die Gram'sche Färbung nicht, etwas stärker gefärbte Stellen — sogen. „Polfärbung" — sind öfters an ihnen zu sehen.

Sie sind mit seiten- und endständigen Geisseln versehen, deren Zahl geringer als die beim Typhusbacillus ist.[1]

Die Agarstrichcultur bietet durchaus nichts Charakteristisches; sie zeigt einen mässig üppigen, aber schon nach 20 Stunden voll entwickelten Rasen von grau durchscheinender Färbung.[2]

Wesentlich anders sieht die Gelatinestrichcultur, wie auch die Gelatineplatte aus: Die erstere zeigt schon nach wenigen Tagen einen ungemein üppigen, weissen, feucht glänzenden Rasen, der immer dicker wird und bald eine zäh-flüssige Beschaffenheit zeigt, so dass die Cultur bei hoch angelegtem Strich allmählich auf den Boden des Reagensglases herabsinkt.

Die Bouilloncultur zeigt nach wenigen Tagen die Bildung eines Oberflächenhäutchens. Indolbildung fehlt, auch in Peptonwasser.

---

[1] Für die vorgenommene sorgfältige Färbung nach seiner Methode der Versilberung sind wir Hrn. Prof. Zettnow zu vielem Dank verpflichtet.

[2] Gasblasen in diesem Nährboden, sowie in Gelatine, wie sie Hünermann bei älteren Culturen sah, wurden auch nach Monate langem Wachsthum nicht beobachtet; eine Eigenthümlichkeit, die lediglich von der mehr zufälligen Beschaffenheit des Nährbodens abhängt.

In Traubenzuckeragarstichcultur findet starke Gasbildung statt, in solchem mit Neutralroth wird ausserdem die rothe Farbe in ein fluorescirendes Gelb verwandelt.

Die Milch wird nicht zum Gerinnen gebracht.

Auf Kartoffel ist das Wachsthum unsichtbar.

Petruschky'sche Lackmusmolke war nach 20 Stunden — auch bei geringer Einsaat! — stark geröthet, blieb aber völlig klar; nach 3 bis 4 Tagen war diese Färbung einer stahlblauen gewichen.

Endlich wurden auf Lackmusmilchzuckerplatten bei 37° typhusähnliche, nach 20 Stunden blaue glasige Colonieen von mittlerer Grösse gebildet.

Tabelle II.

Nr.	Nährboden	B. typhi	Saarbrückener Stäbchen	B. coli commune
1	a) Bouillon	a) Geringe Trübung	a) Starke Trübung. nach einigen Tagen Oberflächenhaut	a) Starke Trübung
	b) Peptonwasser	b) Kein Indol	b) Kein Indol	b) Indol +!
2	a) Gelatineplatte, Oberflächencolonie	a) Feine Weinblattform	a) Dicke, weisse, über die Oberfläche hervorragende Knöpfe. Nie Blattform	a) Theils wie B. typhi, aber grösser, theils kleinere, weisse Knöpfe
	b) Gelatinestrichcultur	b) Durchsichtiger Rasen mit zarter Seitenausbreitung	b) Weisser üppiger Strich, undurchsichtig, rahmig	b) Wie B. typhi, aber üppiger
3	Neutralroth, Traubenzuckeragar	Unverändert	Sehr starke Gasbildung nach 6 bis 16 Stunden. Nach 24 und mehr Stunden Fluorescenz	Gas, Fluorescenz nach 20 Stunden
4	Milch	Unverändert, sauer	Unverändert, anfangs sauer, später alkalisch	Geronnen, sauer
5	Kartoffel	Unsichtbares Wachsthum noch nach 72 Stunden	Wie B. typhi	Dicker gelblicher Rasen
6	Petruschky'sche Lackmusmolke	Nach 18 Stunden schwach roth, klar	Nach 18 Stunden stark roth (stärkere Säurebildung als B. typhi), klar! Früher blau als B. typhi	Roth, trübe!
7	Milchzuckerlackmusagar, isolirte Oberflächencolonie	a) Nach 20 Stunden: blaue, glasige, 3—4 mm im Durchmesser haltende Colonie	a) Nach 20 Stunden wie B. typhi	a) Nach 20 Stunden grosse rothe Colonie
		b) Nach 5 Tagen: 4—8 mm grosse dunkelblaue Colonie, noch ziemlich durchsichtig, Centrum undurchsichtig	b) Nach 5 Tagen: gross, blau; Centrum dunkelblau, 2 bis 4 mm Durchmesser, dicke, schleimige Randzone	b) Nach 5 Tagen sehr grosse, theils noch rothe, theils schon blaue, blattartige Colonieen

Wie schon aus dieser kurzen Aufstellung ersichtlich wird, zeigt das Stäbchen bestimmte Besonderheiten, welche es von B. typhi, wie vom B. coli commune durchaus unterscheiden. Eine Uebersicht über diese Verhältnisse giebt die Tabelle II.

Bemerkungen zu Tabelle II: Sowohl von B. typhi wie von B. coli comm. weichen unsere Bacillen in Punkt 1 und 2 und 7b der Tabelle (Wachsthum auf Gelatine und in Bouillon, bezw. Peptonwasser, mehrtägiges Wachsthum auf Milchzuckeragar) ab; von B. coli commune unterscheiden sie sich noch in vier weiteren Punkten (Nr. 4, 5, 6, 7a der Tabelle I); von B. typhi hauptsächlich noch durch die Verfärbung und Vergährung im Neutralroth-Traubenzuckeragar.

Ganz besonders auffällig ist ihr Wachsthum auf der Kartoffel. Hier war bei Wochen langem Wachsthum der Rasen genau so wenig sichtbar, wie bei gleichen Culturen von B. typhi. Dabei waren schon nach 12-stündigem Verweilen bei 37° massenhafte Bacillen durch Abstrich von der Kartoffeloberfläche nachweisbar. Es betrifft dieses charakteristische — ganz im Gegensatz zu der Ueppigkeit des sonstigen Wachsthums stehende — Verhalten nicht etwa nur einen oder den anderen Stamm, sondern es wurde bei 12 aus den Fäces verschiedener Patienten isolirten Culturen ganz gleichmässig beobachtet. Charakteristisch verhält sich auch die Milchcultur. Während in der ersten Woche die Milch so schwach gesäuert wird, dass keine Gerinnung eintritt, stellt sich in der zweiten Woche eine immer stärker werdende alkalische Reaction der Milch ein. Diese Alkalibildung bedingt eine recht intensive Aufhellung der Milch, welche in der stattfindenden Verseifung ihre Erklärung findet.

Niemals hatten wir früher ein Wachsthum bei anderen Bakterien gesehen, wie es bei isolirten Oberflächencolonieen unserer Stäbchen auf Milchzuckerlackmusagar nach mehreren Tagen auftritt (Nr. 7b der Tab. II). Sind nur sehr wenige Keime auf einer solchen Platte, können dieselben also ganz unbehindert durch Nachbarcolonieen sich ausdehnen, so bietet die Saarbrückener Colonie einen ganz sonderbaren Anblick. Das tiefblaue, wenige Millimeter im Durchmesser haltende, undurchsichtig gewordene Centrum ist von einem kreisrunden, dasselbe einen bis mehrere Millimeter überragenden, bläulich-weissen Wall umgeben, welcher eine dünnschleimige Zoogloea darstellt. Sind, wie es häufig vorkommt, zwei an einander hängende Keime zu einem derartigen Auswachsen gekommen, so bieten sie ein Bild, etwa wie eine Brille mit unverhältnissmässig dicker Fassung. Der Gesammtdurchmesser einer solchen Colonie kann schon nach 6 bis 8 Tagen bis 1·5 cm betragen. Brachte man nun die übliche geringe Quantität von dem schleimigen Rande mit Immunserum zusammen, so trat keine Agglutination ein. Die Bakterien

blieben völlig vereinzelt auch nach längerer Zeit; sie erschienen gegenüber solchen aus frischen Culturen gequollen und kaum beweglich. Dagegen bestand das dichtere Centrum der Colonie aus wohl beweglichen und typisch agglutinirenden Bakterien.

Die Vermutung, dass eine solche Colonie aus zwei verschiedenen, nicht ohne weiteres trennbaren Bakterienarten bestände, von denen die eine dem Centrum, die andere der schon nach zwei Tagen differenzirten Randpartie entspräche, bestätigte sich nicht. Die geringste Spur von Bakterienmaterial, mit sorgfältiger Vermeidung des Centrums vom äussersten Rande entnommen und auf frische Nährböden gebracht, wuchs stets wieder zu einer üppigen Cultur aus, welche die gleichen charakteristischen Kennzeichen aufwies, wie die früheren Culturen; es handelte sich also nicht um Mischcolonieen[1].

Es wurde weiter versucht, festzustellen, ob diese Art des Wachsthums auch auf Agarplatten sich einstellt, welchen der Milchzucker fehlt. Sowohl ein Rindfleischpeptonagar, wie ein Pferdefleischpeptonagar, mit Nutrose nach Art des „Typhusagar" bereitet, zeigte noch nach 3 Tagen die Colonieen weit kleiner, nach 6 bis 7 Tagen von einer durchscheinenden Randzone von geringerer Dimension, aber sonst ähnlicher Beschaffenheit, wie die der eben beschriebenen Colonieen, umgeben.

Die Ursache dieses Wachsthums scheint also in der Hauptsache auf einer sehr energischen, schleimigen Umsetzung des Kohlehydrates — aber wie der Vergleich lehrt, nicht allein auf dieser — zu beruhen. Jedenfalls wird die Energie des Wachsthums durch Gegenwart von Milchzucker ganz bedeutend gefördert.

Dieselbe Form des Wachsthums ist unter gleichen Bedingungen auch bei einer bestimmten Art aus der Gruppe des B. coli[2] beobachtet worden, welche in vielen Stühlen fehlt, in manchen dagegen reichlich vorkommt. Aber dieses Bacterium hat sonst alle Haupteigenschaften eines B. coli; vorzüglich bildet es auf unserem Nährboden stets hochrothe Colonieen, welche erst nach mehreren Tagen in blau umschlagen. Colonieen, wie die geschilderten, von Anfang an blau gefärbt, haben wir ausser bei der Saarbrückener Epidemie bisher nie erhalten.

[1] Die Annahme eines so hartnäckigen Zusammenhaltens verschiedenartiger Keime durch viele Generationen mag fern liegend erscheinen. Dass ein solches aber vorkommt, vermochten zwei der Verfasser bei ihren vorjährigen Typhusstudien zu erweisen. Es wurden in einem Fall von Typhusbacillen bei Gesunden ca. 50 Platten — trotz Schüttelcultur u. s. w. — verbraucht, bis der mit einem Coccus zusammen wachsende Typhusbacillus nach mehreren Generationen reingezüchtet war.

[2] Ueber diese betreffenden Untersuchungen wird später berichtet.

Tabelle III. Gährungseigenschaften.

Lfd. Nr.	Art des Kohlehydrates	Wachsthumsdauer	B. typhi	Saarbrückener Stäbchen	Bac. Schottmüller	B. coli commune	Wachsthumsdauer	B. typhi	Saarbrückener Stäbchen	Bac. Schottmüller	B. coli commune
1	Fructose	Bei 37° C. 24 Stunden.	Roth, kein Gas	Oberfläche roth, sonst entfärbt, Gas	Wie B. Saarbrücken, Gas	Roth, Gas	Nach weiterem 8tägigen Stehen bei Zimmertemperatur.	Dunkelroth, kein Gas	Roth Gas	Entfärbt, Gas	
2	Erythrit		Unverändert, nur d. unterste Kuppe entfärbt, kein Gas	Oberfläche blau, sonst entfärbt, kein Gas	„			Oberfläche blau, sonst entfärbt, kein Gas	Oberste Schicht schwach blau, sonst entfärbt, kein Gas	Wie B. Saarbrücken, kein Gas	
3	Galactose		Oberfläche röthlich, sonst entfärbt, kein Gas	Oberfläche roth, sonst entfärbt, Gas	„	„		Obere Hälfte roth, untere entfärbt, kein Gas	Wie B. typhi, Gas	Wie B. typhi, Gas	
4	Mannit		Oberfläche roth, sonst entfärbt, kein Gas	Oberfläche roth, sonst entfärbt, Gas	„	„		Oberes Drittel stark roth, unten entfärbt, kein Gas	„	„	
5	Dulcit		Oberfläche blau, Tiefe entfärbt, kein Gas	Entfärbt, Gas	Entfärbt, Gas	Blau, Gas		Total entfärbt, kein Gas	„	„	
6	Maltose		Oberfläche roth, sonst entfärbt, kein Gas	Oberfläche roth, sonst entfärbt, Gas	Wie B. Saarbrücken, Gas	Roth, Gas		„	Obere Hälfte stark roth, untere entfärbt, Gas	Oberes Drittel stark roth, unten entfärbt, Gas	
7	Milchzucker		Unverändert	Unverändert	Unverändert	„		Unverändert	Unverändert	Unverändert	Roth, Gas
8	Raffinose		Oberfläche bläulich, sonst entfärbt, kein Gas	Wie B. typhi, kein Gas	Wie B. typhi, kein Gas			Oberfläche blau, sonst entfärbt, kein Gas	Wie B. typhi, kein Gas	Wie B. typhi, kein Gas	
9	Inulin		Entfärbt, kein Gas	„	„	Blau, kein Gas		Entfärbt, kein Gas	„	„	

b) Weitere chemische, insbesondere Gährungseigenschaften.

Gegenüber den gebräuchlichen Desinficientien lassen die Bacillen eine gewisse, den Typhusbakterien überlegene Widerstandsfähigkeit erkennen.

Aehnlich verhält es sich mit der Lebensfähigkeit in alten Culturen (Agar und Bouillon): sie zeigen eine Resistenz, welche diejenige des B. typhi wie auch der meisten Arten von B. coli nicht unerheblich übertrifft. Noch jetzt haben sich die Keime aus solchen, 5 Monate alten, z. Th. gänzlich eingetrockneten Culturen ohne Weiteres vermehrungsfähig erwiesen. Die Wachsthumsenergie der Bacillen steht zwar hinter der der Colibacillen zurück, sichert ihnen aber einen bedeutenden Vorsprung vor den Typhusbacillen. Bringt man nämlich je eine Normalöse unserer Bacillen und von Colibacillen in ein Bouillonröhrchen, streicht man ferner nach 24 Stunden langem bei 37° erfolgtem Wachsthum eine Oese der gut durchgeschüttelten Bouillon auf „Typhus"-Platten aus, so sind zwei Drittel der Colonieen Colibacillen, immerhin ein Drittel unsere Bacillen. Zum Vergleich setzen wir jetzt Typhusbacillen unter den gleichen Bedingungen der Wachsthumsconcurrenz mit denselben Colibacillen aus: nach 24 Stunden ist auch nicht ein einziger Typhusbacillus nachweisbar. Genau so werden auch die Typhusbacillen von unserem Bacillus überwuchert, indem bei gleichzeitiger Einsaat einer gleichen Menge von Typhusbacillen und Saarbrückener Stäbchen unter den gleichen Versuchsbedingungen ausschliesslich letztere auf den nach 24 Stunden angelegten Platten aufkommen.

Ein Theil der chemischen Leistungen geht schon aus Tabelle II hervor, so der ihnen mit B. typhi gemeinsame Mangel an Indolbildung. Weitere Aufklärungen über jene und über die Stellung des fraglichen Stäbchens zu B. typhi und B. coli commune gewinnt man recht gut durch ein vergleichendes Studium ihres Gährvermögens. Die Tabelle III enthält das Ergebniss der bezüglichen Versuche, sie unterrichtet auch über die Natur eines früher isolirten Bacillus, Bac. Schottmüller-B.; hierauf wird später zurückzukommen sein. Die Versuche wurden sowohl mit einer schwachalkalischen Bouillon, wie mit einem Rindfleischpeptonagar angestellt, welche in Mengen von ca. 10 ^{ccm} in Reagensgläser gefüllt, mit 10 Procent Lackmuslösung und 1 Procent des betreffenden Kohlehydrates versetzt waren. Da die Unterschiede in den verschiedenen Schichten des Nährsubstrates, wie auch geringe Gasentwickelung in Agar weit bequemer sich beobachten lassen, verdient die Stichcultur in diesen den Vorzug. Die Sterilisirung erfolgte durch 20 Minuten langes Kochen an je zwei, bei einzelnen Arten der Kohlehydrate (Inulin z. B.) an drei einander folgenden Tagen. Zur Controle dienten ungeimpfte Röhrchen, welche ihre Farbe während der Beobachtungszeit nicht veränderten.

Die Tabelle III bedarf kaum weiterer Erläuterungen; auffällig war auch hier mehrfach das raschere Wachsthum des Saarbrückener Stäbchens gegenüber dem B. typhi, das z. Th. in der grösseren Schnelligkeit der Farbenveränderung (vergl. Nr. 2 und 5 der Tabelle) zum Ausdruck kam. Ganz auffallend ist seine Fähigkeit, die meisten Kohlehydrate unter gleichzeitiger Gasbildung zu zersetzen.

Die Titrirung einer Lackmusmolke (Kahlbaum), in der bei gleicher Einsaat ein 24stündiges Wachsthum bei 37° mehrerer Stämme unserer Bacillen stattgehabt hatte, ergab einen Verbrauch von 0·37 bis 0·4 ccm $^1/_{10}$ N. KHO auf 10 ccm Lackmusmolke.

Zur Identificirung unserer Bacillen beim Nachweis aus Fäces u. s. w. wird demnach Folgendes nöthig sein:

1. Agglutination der aus einer blauen — typhusverdächtigen — Colonie stammenden beweglichen Bakterien in hochwerthigem Immunserum.

2. Vergährung unter Gasbildung in Traubenzuckeragar.

3. Dicker, weisser, schleimiger Belag in Gelatinestrich.

4. Wachsthum in Petruschky'scher Lackmusmolke unter starker Säuerung ohne Trübung.

5. Wachsthum in Milch ohne Gerinnung.

6. Ueppiges Wachsthum unter starker Schleimbildung am Rande und mit alkalischer Reaction auf Milchzucker-Lackmusagar.

Ein solche Charaktere zeigender Bacillus ist der unsere.

II. Verhalten zu Blutserum (Agglutination).

Durch die Agglutination, welche die typhusverdächtig wachsenden Bacillen mit einem hochwerthigen Typhusimmunserum gaben, waren wir zuerst darauf gekommen, sie weiter zu verfolgen. Das Nächstliegende waren nun Versuche mit dem Serum der Kranken.

Und zwar wurde dieses systematisch mit Typhus-, wie mit Saarbrückener Bacillen geprüft.

Die Blutentnahme erfolgte mit starken Capillaren, welche ca. 0·02 bis 0·1 ccm Serum zu liefern vermochten, nach Einstich in das Ohr. Auf diese Weise waren Massenuntersuchungen mit Einschluss der Schwerkranken möglich, ohne dass die Entnahme einen „Eingriff" bedeutete. Als ein Mangel solchen Vorgehens wäre etwa zu bezeichnen, dass zwar der Grenzwerth für den einen, nicht aber den anderen höher agglutinirenden Bacillus zu bestimmen war, da das gewonnene Serum nur beschränkte Mengen von Verdünnungen gestattete. Bei einer geringeren

Anzahl bestimmter Patienten wurden etwas grössere Mengen entzogen, so dass hier die Agglutinationsverhältnisse nach beiden Richtungen genauer zu bestimmen waren.

Als positive Reactionen wurden makroskopisch deutliche Agglutinationen (bei mikroskopischer Controle!) angesehen; auf 1 ^{ccm} der Verdünnung kam eine Oese von 2 ^{mg} Gewicht einer 20 stündigen Agarcultur.

Als Ergebniss dieser Beobachtungen ist festzustellen, dass von 30 Leuten bei 4 Mann keine Agglutination mit B. typhi in Verdünnung von 1:100, bei 3 von ihnen auch noch nicht in einer solchen von 1:40 auftrat; zu einer Zeit, in welcher ein positiver Ausfall ebenso gut zu erwarten gewesen wäre, wie er sich bei den übrigen 26 (in Verdünnung von 1:100) thatsächlich zeigte. Aber schon aus dem Folgenden geht unmittelbar hervor, dass in einer zwischen den Untersuchungsterminen liegenden Zeit eine vorübergehende Agglutinationsfähigkeit des Blutes auch für B. typhi bestanden haben kann.[1]

Mit Saarbrückener Stäbchen war die Reaction bei sämmtlichen Leuten in Verdünnung von 1:100 und höher positiv.

Bei den vergleichenden Untersuchungen fand sich dann durchweg, dass ein actives Krankenserum die Saarbrückener Stäbchen schneller und höher als Typhusbacillen agglutinirte; und dass bei dem Absinken des Agglutinationswerthes im Laufe der Zeit der Titer für B. typhi weit früher und rascher fiel als für den Saarbrückener Bacillus.

Einzelne regelmässig beobachtete Fälle, welche sich charakteristisch verhalten, sind in Tabelle IV zusammengestellt. Die Unterschiede zwischen der Beeinflussung beider Bakterien gehen ohne Weiteres aus ihr hervor.

In Uebereinstimmung mit Hünermann[2] wurde bei mehreren Krankenseris, welche auch für unseren Bacillus auf ihren Höchstwerth geprüft wurden, dieser mehrfach auf 1:2000 und höher (vergl. auch Nr. 4 u. 6 der Tabelle IV) bestimmt.

Wie ein Vergleich mit jener Veröffentlichung ergiebt, hat Hünermann in einem relativ grossen Procentsatz seiner Untersuchungen eine für den B. typhi negative Gruber-Widal'sche Reaction erhalten; später zeigte sich, dass unsere — seit $^3/_4$ Jahren bezw. 2 Monaten — fort-

[1] Auf Grund dieser Erfahrungen kann man daran denken, dass vielleicht der eine oder der andere in der Litteratur niedergelegte Typhusfall ohne Widal'sche Reaction durch den Saarbrückener Bacillus hervorgerufen wurde. Die bisweilen geringe und schnell vorübergehende Agglutinationswirkung gegenüber Typhusbacillen könnten hier ebenso übersehen sein, wie in unseren Fällen.

[2] *Diese Zeitschrift.* Bd. XL. S. 526.

Tabelle IV.

Krankenziffer	Beginn der Erkrankung	Serum-Reaction am 22. II.		Serum-Reaction am 27. II.		Serum-Reaction am 28. III.		Serum-Reaction am 28. IV.		Serum-Reaction am 16. VII.	
		mit Saarbrückener Bac.	mit Typhusbac.	mit Saarbrückener Bac.	mit Typhusbac.	mit Saarbrückener Bac.	mit Typhusbac.	mit Saarbrückener Bac.	mit Typhusbac.	mit Saarbrückener Bac.	mit Typhusbac.
4	13. II.	—	1:100 +	1: 2000 + 1: 6000 + 1h 1:10000 —	1:5000 + 1h 1:6000 —	1: 300 + 1:1000 —	1:200 + 1:300 —	1: 500 + 1:1000 —	1: 40 +	1:400 + 1:500 —	1: 25 —
6	20. II.	—	—	1: 500 + 1:10000 + 1h	1: 500 + 1h 1:7000 —	1: 200 + 1: 500 —	1: 50 + 1:100 —	—	—	1: 25 + 1: 50 —	1: 25 —
11	13. II.	—	1:100 —	1: 80 +	—	—	1:100 —	1: 100 +	1: 50 —	1:200 + 1:300 + 6h	1: 25 —
12	17. II.	—	—	—	1: 100 +	1: 300 + 1:1000 —	1:100 + 1:300 —	1: 500 +	1:100 +	1:100 + 1h 1:200 —	1: 50 + 1h 1:100 —

Tabelle V.*)

Prüfung mit Typhus Immunserum (Ziege)						Prüfung mit Saarbrückener Immunserum (Kaninchen)					
Verdünnungen	Typhus-B.	Saarbr. B.	Kurth'sche B.	Schottmüller's B.	B. enterit. Gärtner	Verdünnungen	Typhus-B.	Saarbr. B.	Kurth'sche B.	Schottmüller's B.	B. enter. Gärtner
1: 100	+	+	+	+	+	1: 100	+	+	+	+	—
1: 300	+	+	+	+	+	1: 300	+	+	+	+	—
1: 500	+	+	+	+	—	1: 500	+	+	+	+	—
1:1000	+	—	—	—	—	1:1000	+ 1h	+	+	+	—
1:2000	+ 1h	—	—	—	—	1:2000	—	+	+	+	—
1:5000	+ 2h	—	—	—	—	1:3000	—	+ 1h	+ 2h	+ 1h	—
1:6000	+ 2h	—	—	—	—						

*) Diese vergleichende Prüfung konnte aus äusseren Gründen erst vorgenommen werden, als die Saarbrückener Stäbchen 5 Monate nur auf künstlichen Nährböden weitergezüchtet, und das zur Verwendung kommende Typhus-Immunserum der Ziege mehrere Monate älter geworden war.

gezüchteten Typhusculturen weit leichter als der Coblenzer Stamm agglutiniren; mit jenen erhielt Hünermann in früher unwirksam erschienenen Seris deutliche positive Reactionen.

Die Agglutinationsverhältnisse der Typhusbacillen und der Saarbrückener Stäbchen mit Typhusimmunserum einer Ziege bringt Tabelle V zur Darstellung. Die Parallelversuche mit dem Serum eines gegen den Saarbrückener Bacillus immunisirten Kaninchens sind ebenfalls in der Tabelle zur Anschauung gebracht, und zum Vergleich sind beide Sera auch mit dem Bacillus Schottmüller, B. Kurth und B. enteritidis Gärtner geprüft worden. Eine Reihe von Colistämmen endlich wurden weder durch das Typhus- noch durch das Saarbrückener Serum beeinflusst.

Es zeigt sich also bei dem künstlichen, wie natürlichen Immunisirungsvorgang gegen unsere Bacillen ein **gemeinsames** hohes Fällungsvermögen des Blutserums gegenüber dem Saarbrückener Bacillus und dem B. typhi, und eine **specifische** Agglutinationskraft hoher Verdünnungen desselben gegenüber dem Saarbrückener Stäbchen allein. Ganz analog verhalten sich umgekehrt beide Bakterienarten einem künstlichen Typhusimmunserum gegenüber. Ein wichtiger Unterschied macht sich jedoch darin geltend, dass die Agglutinationswerthe bei der Prüfung mit Typhusimmunserum für Saarbrückener Stäbchen bedeutend niedriger sind, als die der Typhusbacillen bei der Prüfung mit Saarbrückener Immunserum. Beim Vergleich der Agglutinationswerthe beider Bakterienarten mit Typhus- und Saarbrückener Krankenserum zeigt sich, wie schon erwähnt, derselbe auffallende Unterschied, nur noch in weit höherem Grade. Die Werthe für Typhusbacillen steigen bei der Agglutination mit Saarbrückener Krankenserum manchmal noch erheblich höher, während die Saarbrückener Stäbchen durch das Serum eines Typhuskranken bisweilen überhaupt nicht agglutinirt werden.

Für die diagnostische Verwerthbarkeit der Serumreaction sind diese Thatsachen von grosser Bedeutung. Fällt nämlich bei einem Kranken die Serumreaction mit Typhusbacillen positiv aus, so liegt entweder Typhus vor oder aber eine Erkrankung, die durch den von uns isolirten Saarbrückener Bacillus verursacht wird; fällt die Reaction mit Typhusbacillen negativ aus, so kann diese in Saarbrücken beobachtete Krankheitsform trotzdem vorliegen. Ergiebt andererseits die Prüfung des Krankenserums mit den Saarbrückener Bacillen höhere Agglutinationswerthe wie mit Typhusbacillen, so liegt nach unseren bisherigen Erfahrungen kein Typhus, sondern stets die typhusähnliche, durch unseren Bacillus bedingte Krankheit vor. Hieraus ergiebt sich unmittelbar die Nothwendigkeit, bei einer

unter dem klinischen Bilde des Typhus verlaufenden Erkrankung mit Typhusbacillen und mit Saarbrückener Stäbchen die Serumprobe anzustellen, falls nicht auf anderem Wege bereits die Diagnose gesichert ist.

III. Das Verhalten des Bacillus im Thierkörper.

Unmittelbar nach der Reinzüchtung unserer Bacillen wurde versucht, die Pathogenität der isolirten Bacillen zu ermitteln. Indem wir die Virulenz der Bakterienstämme mit einander verglichen, stellten sich nicht unbeträchtliche Unterschiede zwischen den einzelnen Culturen heraus. Am empfänglichsten erwiesen sich Meerschweinchen. Zur Virulenzprüfung wurden deshalb Meerschweinchen von 160 bis 200 grm verwandt. Ferner benutzten wir stets 20 Stunden bei 37° gewachsene Agarculturen und zur Aufschwemmung derselben jedes Mal 1 ccm einer 0·85 procent. Kochsalzlösung. Als Mittelwerth ergab sich, dass bei intraperitonealer Einspritzung $^1/_{30}$ Oese (1 Oese = 2 mg) innerhalb 20 Stunden den Tod des Versuchsthieres herbeiführte. Der zur Beobachtung gekommene Höchstwerth eines Bakterienstammes betrug $^1/_{45}$ Oese, der Mindestwerth $^1/_{15}$ Oese. Für Kaninchen von 1600 bis 1800 grm betrug die minimale letale Dosis bei intravenöser Injection $^1/_4$, $^1/_3$, $^1/_2$ Oese, der Tod des Versuchsthieres trat nach 20, spätestens 48 Stunden ein. Hühner erwiesen sich unempfänglich, selbst eine Oese bewirkte nicht bei Einspritzung in den Brustmuskel den Tod eines Huhnes von 200 grm. Das Sectionsbild liess weder bei Meerschweinchen noch Kaninchen charakteristische Züge erkennen. Bei beiden Thierarten bestand eine Peritonitis mit trübem Exsudat der Bauchhöhle und spärlichen, fibrinösen Auflagerungen auf dem Peritoneum, Injection der Därme, insbesondere des schwappend gefüllten Dünndarmes, Schwellung der Lymphdrüsen und bisweilen auch eine geringe Vergrösserung der Milz. Sowohl in den inneren Organen, wie im Blute der Versuchsthiere waren die eingespritzten Bacillen in reichlicher Menge nachweisbar. In ganz enormer Anzahl traten sie besonders im Exsudat der Bauchhöhle der Meerschweinchen und in deren Darmtractus auf. Strich man nur eine Oese der Dünndarmflüssigkeit aus, so kamen nur die eingespritzten Bacillen auf den Platten auf, während die normale Bakterienvegetation des Darmes völlig verschwunden war. Dieser Befund deckte sich übrigens mit den beim Menschen festgestellten Thatsachen. Hier wurden gleichfalls bisweilen auf der Höhe des Krankheitsprocesses fast ausschliesslich die Saarbrückener Stäbchen in den Entleerungen nachgewiesen.

Auch überdie Giftbildung der Bakterien wurden einige Versuche angestellt. Es wurden mittels Normalöse bestimmte Mengen von 20 stündigen bei 37° gewachsenen Agarculturen in 1 ccm physiologischer Kochsalzlösung aufgeschwemmt und vorsichtig $^1/_2$ Stunde lang der Einwirkung von Chloro-

formdämpfen bei 37° ausgesetzt. Diese Aufschwemmungen wurden so lange im Eisschrank aufbewahrt, bis ihre Keimfreiheit durch Uebertragung mehrerer Oesen in 100 ccm Bouillon festgestellt worden war. Wir kamen stets zu dem auffälligen Ergebniss, dass nicht einmal $^1/_2$ Oese, also die 15 fache letale Dosis, nach erfolgter Abtödtung den Tod eines Meerschweinchens von 200 grm herbeiführte. Um die Besonderheit dieses Befundes hervorzuheben, genügt es, darauf hinzuweisen, dass bei Typhus-, Cholera- und Ruhrbacillen die mittels Chloroformdämpfen herbeigeführte Abtödtung des Bacillenleibes dessen giftige Eigenschaften deutlich hervortreten liess. Auch als wir mit Bouillon beschickte, sterilisirite Schilfsäckchen mit Saarbrückener Stäbchen impften, und sofort nach der Impfung Meerschweinchen in die Bauchhöhle einführten, blieben diese völlig gesund. Weitere Untersuchungen werden zu entscheiden haben, ob mit Hülfe anderer Methoden doch noch eine Giftwirkung unseres Bacillus dargethan werden kann.

Endlich suchten wir noch durch die Anstellung der Pfeiffer'schen Reaction über die specifisch-pathogenen und immunisirenden Eigenschaften der isolirten Stäbchen einigen Aufschluss zu gewinnen. Zunächst wurden Versuche über die schützende Wirkung des Krankenserums eines Saarbrückener Patienten gegenüber den isolirten Stäbchen und Typhusbacillen angestellt. Bei diesen und den folgenden Versuchen wurde stets ein Typhusbacillenstamm verwandt, dessen minimale letale Dosis bei intraperitonealer Injection für Meerschweinchen von 200 grm = 1 Oese (= 2 mg) betrug, während bei dem stets benutzten Saarbrückener Bacillenstamm die minimale letale Dosis intraperitoneal $^1/_{30}$ Oese (= $^1/_{15}$ mg) entsprach. Das Gewicht der Meerschweinchen schwankte durchgehends zwischen 160 bis 200 grm. Jedes Mal wurde 1 ccm Flüssigkeit injicirt und die entsprechende Serumverdünnung mittels Löffler'scher Bouillon hergestellt. In jedem einzelnen Falle ward der Ablauf der Pfeiffer'schen Reaction durch wiederholte, mikroskopische Untersuchung der Peritonealflüssigkeit innerhalb der ersten Stunde nach erfolgter Einspritzung beobachtet. Die erhaltenen Resultate sind aus der folgenden Zusammenstellung ersichtlich:

Meerschw. 1 erhält intraperiton. 0·01 Krankenserum + 1 Oese Typhus B.; lebt.
„ 2 „ „ 0·1 Menschen-Normalser. + 1 Oese Typhus B.; nach 20h todt.
„ 3 „ „ . . . . . . 1 Oese Typhus B.; nach 20h todt.
„ 4 „ „ 0·01 Krankenserum + 1 Oese Saarbrückener Stäbchen; lebt.
„ 5 „ „ 0·1 Menschen-Normalserum + 1 Oese Saarbrückener Stäbchen; nach 20h todt.
„ 6 „ „ . . . . . . 1 Oese Saarbrückener Stäbchen; nach 20h todt.

Diese Versuche führten somit zu dem bemerkenswerthen Ergebniss, dass das Serum der Saarbrückener Patienten die Versuchsthiere unter den gewählten Versuchsbedingungen sowohl gegen eine Infection mit Typhus- wie Saarbrückener Bacillen schützt. Ueber die obwaltenden, quantitativen Verhältnisse konnten wir mit Krankenserum keinen Aufschluss erhalten, weil die uns zur Verfügung stehende Serummenge zu gering war.

Um so eingehendere Untersuchungen wurden über die schützende Wirkung der künstlichen Immunsera angestellt. Und zwar prüften wir ein Immunserum, das durch achtmalige, intravenöse Injection der Saarbrückener Stäbchen von einem 6 kg schweren Kaninchen gewonnen war, (= KaS Saarbrücken) und ein Typhus-Ziegen-Immunserum (= ZS Typhus). Die Ergebnisse dieser öfters wiederholten Versuchsreihen sind nachstehend zusammengestellt:

Meerschw.	1	erhält	intraperiton.	KaS	Saarbrücken	0·004 + 1 Oese Typhus B.; todt nach 16 h.
„	2	„	„	„	„	0·006 + 1 Oese Typhus B.; todt nach 16 h.
„	3	„	„	„	„	0·008 + 1 Oese Typhus B.; lebt.
„	4	„	„	„	„	0·01 + 1 Oese Typhus B.; lebt.
„	5	„	„	„	„	0·002 + 1 Oese Saarbrück. Stäbchen; todt nach 16 h.
„	6	„	„	„	„	0·004 + 1 Oese Saarbrück. Stäbchen; todt nach 24 h.
„	7	„	„	„	„	0·005 + 1 Oese Saarbrück. Stäbchen; todt nach 50 h.
„	8	„	„	„	„	0·006 + 1 Oese Saarbrück. Stäbchen; lebt.
„	9	„	„	„	„	0·008 + 1 Oese Saarbrück. Stäbchen; lebt.
„	10	„	„	ZS	Typhus	0·006 + 1 Oese Saarbrück. Stäbchen; todt nach 20 h.
„	11	„	„	„	„	0·008 + 1 Oese Saarbrück. Stäbchen; todt nach 48 h.
„	12	„	„	„	„	0·01 + 1 Oese Saarbrück. Stäbchen; lebt.
„	13	„	„	„	„	0·02 + 1 Oese Saarbrück. Stäbchen; lebt.
„	14	„	„	„	„	0·00005 + 1 Oese Typhus B.; lebt.
„	15	„	„	„	„	0·000001 + 1 Oese Typhus B.: todt nach 16 h.

Aus den angeführten Versuchen geht unmittelbar hervor, dass zwei Versuchsthiere durch nahezu dieselbe Menge des künstlichen Saarbrückener Immunserums (0·006 und 0·008, vgl. Nr. 3 und 8) sowohl gegen die 30 fach tödtliche Dosis der Saarbrückener Stäbchen, wie gegen die einfach tödtliche Gabe der Typhusbacillen geschützt werden. Mit anderen Worten, die schützende Kraft des Saarbrückener Immunserums ist gegenüber der experimentellen Infection mit Saarbrückener Stäbchen weitaus stärker, wie gegenüber der Typhusinfection. Umgekehrt lehren die Versuche, dass ein Typhusimmunserum ausreichenderen Schutz gegenüber einer Typhusinfection, wie gegenüber einer mit Saarbrückener Stäbchen erzielten Infection gewährt. Diese Ergebnisse befinden sich in voller Uebereinstimmung mit den bei der Agglutination erlangten Resultaten.

Aber noch in anderer Beziehung verdienen die sowohl mittels der Pfeiffer'schen, wie der Gruber-Vidal'schen Reaction erzielten Resultate unsere Aufmerksamkeit. Wir haben feststellen können, dass Typhusbacillen und die Saarbrückener Stäbchen bei der experimentellen Infection eine starke, wechselseitige Beeinflussung erfahren. Culturell weichen diese beiden Bakterienarten mehrfach derart von einander ab, dass ihre Verwandtschaft stark bezweifelt werden könnte. Das Experiment beweist jedoch durch die Aehnlichkeit ihrer Wirkung auf den Thierkörper diese Verwandtschaft. Wie nun die Pharmakologie nach dem Vorgange von Buchheim und Schmiedeberg die pharmakologischen Agentien nicht etwa nach botanischen Gesichtspunkten, sondern auf Grund ihrer Einwirkung auf den Thierkörper zu einem natürlichen System vereinigt hat, so erscheint es uns auch geboten, das biologische Verhalten der Bakterien, ihre Wirkungen auf den Organismus — unbekümmert um ihre sonstigen Verschiedenheiten — zum Eintheilungsprincip zu erheben. Von diesem Standpunkt aus kann die Verwandtschaft zwischen unseren Bacillen und den Typhusbacillen keinem Zweifel unterliegen.

C. Aetiologie und Epidemiologie.

I. Die ätiologische Bedeutung des Bacillus.

In welche Beziehung der beschriebene Bacillus zu der Krankheit zu setzen ist, bei der er gefunden wurde, ergiebt sich u. E. unmittelbar aus den eben mitgetheilten Ergebnissen. Das Bacterium ist in allen Krankheitsfällen bei wiederholter Untersuchung in den Entleerungen nachgewiesen worden. Bei gesunden Personen oder bei Menschen, die an Typhus mit nachgewiesenen Koch-Eberth'schen Bacillen, an Darm-

katarrh, Weil'scher Krankheit oder anderen ähnlichen Krankheiten litten, haben wir niemals dieses Stäbchen aufgefunden. Ueber Jahresfrist sind zwei der Verfasser mit diesen Untersuchungen beschäftigt und ein völliges Uebersehen dieser Bacillen ist demnach sehr unwahrscheinlich. Somit steht fest, dass dieses Bacterium ausschliesslich bei der beschriebenen Erkrankung aufgefunden wird. Sein Vorkommen steht ferner in einem gewissen Zusammenhange mit den Krankheitserscheinungen. Der Bacillus pflegt auf der Höhe der Krankheit am reichlichsten aufzutreten und in der Regel jedenfalls einen kürzeren Zeitabschnitt nach der Genesung nicht zu überdauern.

Auch die Mannigfaltigkeit des Fundortes — Fäces, Urin, Roseolae — spricht für seine ätiologische Bedeutung. Die angestellten Thierexperimente beweisen ferner, dass für gewisse Thiere den Bakterien eine hohe Pathogenität zukommt und dass sie an Virulenz die Typhusbacillen weitaus übertreffen. Ein Einwand könnte noch erhoben werden. Da nämlich das den Kranken entstammende Blutserum in den meisten Fällen auch Typhusbacillen in ungewöhnlich hohem Maasse agglutinirte, könnte man annehmen, der Organismus müsse auch unter der Einwirkung dieser gestanden haben, nur sei ihr Nachweis missglückt. Es würde sich dann um eine Mischinfection von Typhus- und den beschriebenen Bacillen handeln. Dem gegenüber betonen wir, dass ein Mal die angewandte Methode der Stuhluntersuchung nach den im Verlaufe der Commissionsarbeiten erlangten Resultaten das Uebersehen von Typhusbacillen bei einer grossen Epidemie ausschliesst. Vor Allem aber beweisen die mit Kranken- und Thierserum angestellten Agglutinationsversuche die Hinfälligkeit des Einwandes einer Mischinfection und stellen die ätiologische Bedeutung des isolirten Bacillus über allen Zweifel. Allein schon die Thatsache, dass der Bacillus ausschliesslich von dem Krankenserum, niemals von dem Blute gesunder[1] Menschen agglutinirt wird, ist für die ätiologische Auffassung von Bedeutung. Zudem beeinflusst das Krankenserum durchgehends unseren Bacillus am stärksten, ja es erreicht derartig hohe Agglutinationswerthe, wie sie bisher bei anderen Infectionskrankheiten nur selten zur Beobachtung gekommen sind. Die Agglutinationscurve der Typhusbacillen sinkt ausserdem viel schneller ab, wie die der Saarbrückener Bacillen (vgl. Tab. III). Zu einer Zeit, wo das Krankenserum diese noch kräftig beeinflusst, hat es jede agglutinirende Kraft auf Typhusbacillen völlig eingebüsst. Auch in vitro beobachten wir dieselbe Erscheinung: das längere Zeit hindurch aufbewahrte Krankenserum verliert schneller seine

[1] Das Serum von 50 gesunden Personen agglutinirte die Bacillen niemals in einer Verdünnung von 1:50

agglutinirende Wirkung auf Typhusbacillen als gegenüber den Saarbrückener Stäbchen.

Schliesslich sei noch darauf hingewiesen, dass die Agglutinationskraft des Krankenserums gegenüber dem isolirten Bacillus im Verlaufe der Krankheit allmählich ansteigt, in der Reconvalescenz ihren Höhepunkt erreicht, langsam dann absinkt und nach vielen Monaten gänzlich verschwindet. Dass die beschriebene Agglutinationsfähigkeit des Blutes gegenüber beiden Bakterienarten eine specifische, nur durch Einwirkung unseres Stäbchens allein auf den Organismus bewirkte ist, beweist endlich einwandsfrei das Thierexperiment.

Unsere Agglutinationsversuche mit dem Blutserum eines Kaninchens, welches nur gegen den isolirten Bacillus immunisirt wurde, haben ergeben, dass das Serum am stärksten diese Bacillen, geringer, aber immer noch sehr ansehnlich, Typhusbacillen agglutinirt. Obschon in diesem Versuche die Infection mit Typhusbacillen experimentell ausgeschlossen wurde, zeigte trotzdem das Serum das gleiche, zweifache Agglutinationsvermögen, wie beim kranken Menschen. Mithin fällt jeglicher zwingender Grund, eine Mischinfection anzunehmen, fort, vielmehr sprechen auch nach den Agglutinationsversuchen alle Ergebnisse für eine Reininfection.

Das isolirte Stäbchen ist also als ausschliesslicher Erreger der Saarbrückener Epidemie zu bezeichnen.

Unsere Untersuchungen haben demnach zu dem sicheren Ergebniss geführt, dass es unter dem Bilde des Typhus auftretende Epidemieen giebt, die nicht durch den Typhusbacillus, sondern durch einen anderen wohlcharakterisirten Mikroorganismus hervorgerufen werden.

II. Epidemiologische Bemerkungen.

Wie schon früher angedeutet, liegen bereits eine Anzahl von Mittheilungen über „typhusähnliche Erkrankungen“ vor, bei welchen Bacillen isolirt wurden, die nicht mit den Koch-Eberth'schen identisch sind. Wenn nun auch das Verhalten des Blutserums dieser Kranken auf eine Betheiligung der beschriebenen Bacillen am Krankheitsprocess hindeuten, so lässt sich hier doch der Einwand erheben, dass bei ihnen mit unzureichenden Methoden auf Typhusbacillen gefahndet worden ist und dass — selbst bei einem leistungsfähigen Verfahren — der Mangel seines Nachweises für den Einzelfall nichts bedeutet. Denn wie bei Cholera giebt es auch bei Typhus Fälle, bei denen ausnahmsweise jeder Versuch, den Erreger nachzuweisen, misslingt.

Vielmehr stellt diese Epidemie unseres Wissens die erste derartige Massenerkrankung dar, welche unter ganz ähnlichem Bilde wie Typhus verlief, und bei der einwandsfrei das Fehlen von Typhusbacillen und dafür die Anwesenheit eines besonderen wohlcharakterisirten Bacteriums festgestellt wurde. Diese Thatsache insbesondere erhält — wie hier bemerkt werden mag — noch dadurch eine besondere Beleuchtung, dass principiell mit den unserigen übereinstimmende Resultate unabhängig von uns auch von Hünermann[1] in der hygienisch-bakteriologischen Untersuchungsstation des VIII. Armeecorps gewonnen wurden. Der vor Kurzem erfolgte Austausch unserer Culturen hat die Identität derselben ergeben.

Auch mit den seiner Zeit von Kurth in Bremen und Schottmüller in Hamburg isolirten Stämmen, die von Fällen herstammen, deren Beschreibung sich am ehesten mit den Saarbrückener Krankheitsbildern deckt, wurden vergleichende Untersuchungen angestellt. Die zu prüfenden Culturen, Bac. Bremensis febris gastr.[2] und Bac. Schottmüller B. (Fall Seemann), wurden, wie unsere Stäbchen (siehe oben Cap. I), einer vergleichenden Beobachtung ihres Wachsthums auf verschiedenen Nährböden, ihrer chemischen Leistungen und ihres Verhaltens gegenüber Immunserum unterworfen.

Dabei zeigte sich, dass der Bac. Brem. febris gastr. (Kurth) und der Bac. Schottmüller (Typhus B.) sich in allen Punkten, insbesondere durch ihr Verhalten gegenüber Kaninchenimmunserum von Saarbrückener Stämmen und Krankenserum von Saarbrückener Patienten als durchaus identisch mit den unserigen erwiesen (vgl. Tab. V, S. 157).

Allein schon durch sein abweichendes Wachsthum auf Gelatine und durch sein Gährvermögen unterscheidet sich von ihnen deutlich der Bac. enteritidis (Gärtner), dessen Colonieen auf unseren Platten denen jener Bakterien am 1. Tage sehr ähnlich sahen. Vor allem aber wird derselbe durch Saarbrückener Immunserum (wie Tab. V, S. 157 lehrt) nicht einmal in einer Verdünnung von 1:100 beeinflusst. Als nicht identisch mit diesem wurde auf gleichem Wege der von Brion und Kayser in einem Falle von „Paratyphus“ isolierte „typhusähnliche“ Bacillus befunden, welcher von Typhus-Immunserum überhaupt nicht, durch Saarbrückener Immunserum nur in einer Verdünnung von 1:100 agglutinirt wurde.

---

[1] A. a. O.

[2] Für seine liebenswürdige Uebersendung sind wir Hrn. Prof. Dr. Tjaden zu grossem Dank verpflichtet.

Nach dem Vorstehenden liegt also aller Grund vor, in den von Kurth und Schottmüller beschriebenen Fällen eine sporadisch aufgetretene Erkrankungsform zu erblicken, die durch das gleiche ätiologische Moment bedingt ist, wie die Epidemie in Saarbrücken.

Wir haben nun trotz mehrfacher darauf gerichteter Untersuchungen während des letzten halben Jahres denselben Bacillus in Saarbrücken und Umgegend bei klinischem Typhus bis vor kurzer Zeit nicht aufgefunden. Vielmehr züchteten wir im Mai aus den Entleerungen eines Kranken vom I. Bataillon desselben Regimentes Koch-Eberth'sche Typhusstäbchen, ebenso bei drei Kranken der Civilbevölkerung Saarbrückens. Und es ist besonders bemerkenswerth, dass in diesen Fällen das Serum der Typhuskranken nur Typhusbacillen, nicht aber die während der Epidemie isolirten Stäbchen agglutinirte.

Erst in der letzten Zeit ist es uns gelungen, in zwölf sporadisch vorkommenden Krankheitsfällen, die über den Regierungsbezirk[1] Trier zerstreut waren, auch das endemische Vorkommen von Erkrankungen festzustellen, welche durch den von uns beschriebenen Bacillus verursacht werden.

Diese Thatsachen sind von erheblicher epidemiologischer Wichtigkeit. Denn abgesehen davon, dass die exacte bakteriologische Diagnose dieser Krankheitsform — nach dem bisherigen — prognostischen Werth zu haben scheint, ist sie für die Erkenntniss eines ursächlichen Zusammenhanges verschiedener Typhusfälle (im klinischen Sinne) von Bedeutung. Für die Ermittelung der Infectionsquelle von Typhuserkrankungen, durch den Koch-Eberth'schen Bacillus bedingt, haben etwa eingestreute Fälle, deren Erreger der beschriebene Bacillus ist, auszuscheiden — und umgekehrt. Es würde sich also auch für die praktischen epidemiologischen Maassnahmen die Möglichkeit schwerer Missgriffe ergeben, wenn man die bakteriologische Feststellung der Krankheitsart auf dem angeführten Wege vernachlässigen wollte.

Die Epidemie zeitigte noch eine Reihe von Erfahrungen, die kurz berührt werden müssen. Durch sie war eine ausserordentlich günstige Gelegenheit geboten, einen epidemiologischen Versuch im Sinne Robert Koch's praktisch in kleinerem Maassstabe durchzuführen: nämlich durch fortgesetzte und ausgebreitete bakteriologische Untersuchungen — ohne Rücksicht auf das klinische Verhalten! — jeden Keimträger und -verbreiter auch da aufzufinden, wo die klinischen Untersuchungsmethoden nicht anwendbar sind, ihn durch entsprechende Maassnahmen für seine Um-

[1] Ein Fall kam in der Civilbevölkerung Saarbrückens zur Beobachtung.

gebung unschädlich zu machen und so die Keime und damit die Krankheit selbst auszurotten.

Es ist oben bereits gesagt, wie die von dem Hrn. Generalstabsarzt der Armee und dem Hrn. Corpsgeneralarzt erlassenen Verfügungen und Anordnungen eine solche Massenuntersuchung und wirksame Controle möglich machten, — und zwar im Verein mit der sofortigen Feststellung jedes Verdächtigen durch die Sanitätsofficiere der Truppe.

Wenn sich jetzt die zur Verfügung stehenden Methoden bewährten wenn der Gedanke einer derartigen Epidemiebekämpfung überhaupt realisirbar war, dann musste unter den sonst so günstigen Umständen gefordert werden, dass nach dem einmal bemerkten Ausbruch der Infection keine weitere Ausbreitung derselben mehr erfolgte, und dass auch die Entlassung Genesener keine späteren Erkrankungen der Umgebung mehr nach sich zog.

Es ist oben bemerkt, wie sowohl unverdächtig Scheinende, wie scheinbar Genesene nur durch die Stuhluntersuchung als schon, bezw. noch infectiös erwiesen wurden. Es sind nun die Hauptzugangstage der 17. und 18. Februar, Ende des genannten Monats sind nur noch vereinzelte und bis zum 5. März nur zwei verdächtige Fälle aufgenommen worden. Letztere kamen nachweislich in einem nicht mehr frühen Krankheitsstadium zur Aufnahme. Spätere Infectionen sind — auch nach der Entlassung Geheilter zur Truppe — überhaupt nicht mehr vorgekommen, trotzdem das enge Beieinanderwohnen in der Caserne genügend Gelegenheit zu Contactinfectionen hätte geben können.

Man darf nach Lage der Dinge sagen, dass

1. die bakteriologische Untersuchung den Charakter der Epidemie sofort klarstellte, dass

2. mit Hülfe der systematischen bakteriologischen Untersuchung sich eine Verschleppung verborgener Keime durch Genesene oder klinisch Unverdächtige, und damit jede weitere Contactinfection verhüten liess, und dass

3. es auf diesem Wege gelungen ist, mit den sich aus den Untersuchungsbefunden ergebenden hygienischen Maassnahmen — Abtrennung der Infectiösen von den übrigen Mannschaften, Desinfection ihrer Abgänge — ein Fortschreiten der Epidemie abzuschneiden.

D. Pathologie.

Nachdem durch die vorstehenden Untersuchungen zur Genüge dargethan ist, dass die Saarbrückener Epidemie vom Typhus abdominalis ätiologisch scharf zu trennen ist, bleibt noch die Frage, ob und in welcher Weise sich das klinische Bild und der pathologisch anatomische Befund vom Unterleibstyphus unterscheiden.

Aus den Mittheilungen über ähnliche vereinzelt vorgekommene Fälle lassen sich keine Anhaltspunkte gewinnen, den klinischen Symptomencomplex von dem des Abdominaltyphus zu trennen oder gar ein für diese Erkrankung charakteristisches Krankheitsbild aufzustellen. Alle Fälle verliefen nach Angabe der Autoren vollkommen unter dem Bilde des Unterleibstyphus, und nicht etwa auffällige Erscheinungen am Krankenbett, sondern einzig und allein der bakteriologische Befund forderte dazu auf, die Krankheitsbezeichnung „Typhus" fallen zu lassen und durch „typhusähnliche Erkrankung" zu ersetzen. Im Falle Brion-Kayer war allerdings die Diagnose Anfangs auf gonorrhoische Allgemeininfection gestellt worden, nach den klinischen Symptomen musste man aber auch hier unbedingt an Typhus abdominalis denken, und nur das Fehlen der Vidal'schen Reaction liess die diagnostischen Zweifel bestehen, bis die bakteriologische Untersuchung die Aetiologie der Erkrankung feststellte. Den in den einzelnen Fällen als klinische Besonderheiten gedeuteten Erscheinungen kann, wie auch von den Autoren hervorgehoben wird, keine allgemeine Geltung zugesprochen werden, um so weniger, als die bei dem einen Kranken auffallenden Zeichen, wie z. B. Mangel an Recidiven, oder kritischer Temperaturabfall, beim nächsten Fall nicht wieder beobachtet wurden. Nur in einem Punkte stimmen alle Fälle mit einander überein und grenzen sich als eine besondere Gruppe vom Abdominaltyphus ab: Ihre günstige Prognose, auch in Fällen, die unter bedrohlichen Erscheinungen einsetzten.

In den von uns beobachteten Fällen glichen nun ebenfalls die klinischen Symptome im Grossen und Ganzen denen des Typhus abdominalis. Schon der erste Eindruck, den wir von den Kranken bekamen, liess die Vermuthung aufkommen, dass wir es mit einer beginnenden Typhusepidemie zu thun hätten. Zwar fehlten bei den meisten Kranken noch die deutlichen Zeichen des Unterleibstyphus, und manche Erscheinungen liessen den Verdacht auf Influenza rege werden. Aber die Milzschwellung, die Roseolae, der auffallend langsame Puls bei der hohen Temperatur und der gleich in den ersten Tagen beobachtete Status typhosus bei zwei Schwerkranken entsprachen so sehr dem Bilde des Abdominaltyphus, dass hierdurch die Diagnose gesichert und das Bestehen einer beginnenden Typhusepidemie sehr wahrscheinlich erschien. Im Verlaufe der

nächsten Tage traten dann auch bei vielen Kranken die typhösen Erscheinungen so sehr in den Vordergrund, dass klinisch nicht mehr an der Diagnose gezweifelt werden konnte, zumal die Vidal'sche Reaction in diesen Tagen bereits positiv ausfiel.

Im weiteren klinischen Verlaufe konnten nun aber der aufmerksamen Beobachtung gewisse Erscheinungen nicht entgehen, die dem ganzen Krankheitsbilde ein eigenthümliches Aussehen gaben.[1]

Zunächst musste der ungewöhnliche Verlauf des Fiebers auffallen. Das Höchststadium desselben wurde meist in den ersten Tagen erreicht. Die Krankheit zeigte also kein staffelförmiges Ansteigen der Temperatur, sondern setzte zum Teil unter Frösteln und ausgesprochenem Schüttelfrost ziemlich acut ein. Manche Leute hatten sich am vorhergehenden Tage noch völlig gesund gefühlt, ja, einige waren am frühen Morgen noch zum Dienst angetreten und brachen einige Stunden später zusammen. Diesem brüsken Beginne mit manchmal recht bedrohlichen klinischen Symptomen folgte dann in der Regel keine Continua, sondern das Krankheitsbild änderte sich oft ganz unerwartet durch einen Nachlass der schweren Erscheinungen und eine schnelle Wendung zur Besserung. Fig. 1 stellt einen solchen Fall dar. Oft erfolgte auch der lytische Abfall der Temperatur schon am 2. bis 3. Tage oder es setzte eine ganz unregelmässige Fieberbewegung ein. Figg. 2 und 3 veranschaulichen diese recht oft zur Beobachtung gekommene Form des Fiebers. Ganz selten nur hielt sich die Temperatur einige Tage continuirlich auf einer bestimmten Höhe, um dann ebenfalls, meist lytisch, zur Norm zurückzukehren, so dass das Fieber sich überhaupt nicht zu einer charakteristischen Continua entwickelte.

Neben dieser allgemeinen Form der Fiebercurven war nun die durchweg geringe Höhe der Temperatur bemerkenswerth. 40° (in der Achselhöhle) wurde nur selten erreicht, und auch über 39° fieberte nur die Hälfte aller Erkrankten, von diesen manche auch nur wenige Tage. Die Gesammtdauer des Fiebers ging nur bei einem Viertel der Kranken über eine Woche hinaus, und einige Leute hatten überhaupt kaum merkliche Fiebersteigerungen. Fig. 4 zeigt einen solchen fast fieberfreien Temperaturverlauf. Nur am Anfang der 3. Woche treten leichte Temperatursteigerungen auf.

Die Fiebercurve ist demnach charakterisirt durch einen ziemlich plötzlichen Anstieg zu mittlerer Höhe, durch einen

---

[1] Die klinischen Erfahrungen werden voraussichtlich von anderer Seite veröffentlicht werden. Wir können hier daher nur im Allgemeinen auf das klinische Bild eingehen.

unregelmässigen Verlauf mit fast stets fehlender Continua und durch den meist lytischen Abfall zur Norm.

Die grosse Aehnlichkeit unserer Fiebercurven mit den von Kurth und Schottmüller beobachteten springt in die Augen. Nur in Nr. 2

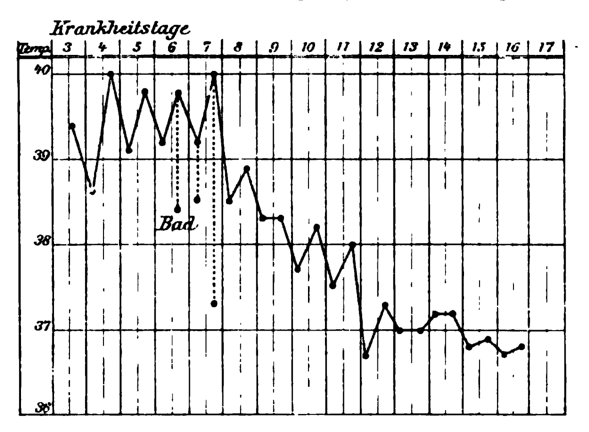


Fig. 1.

findet sich bei Kurth eine 5tägige Continua mit ungewöhnlich tiefen morgendlichen Remissionen. Die übrigen Fälle zeigen ganz unregelmässige Fieberbewegungen; auch mit Hülfe der anamnestischen Angaben lässt sich in Fall 1, 3 und 5 keine Continua construiren. Ebenso ähneln die

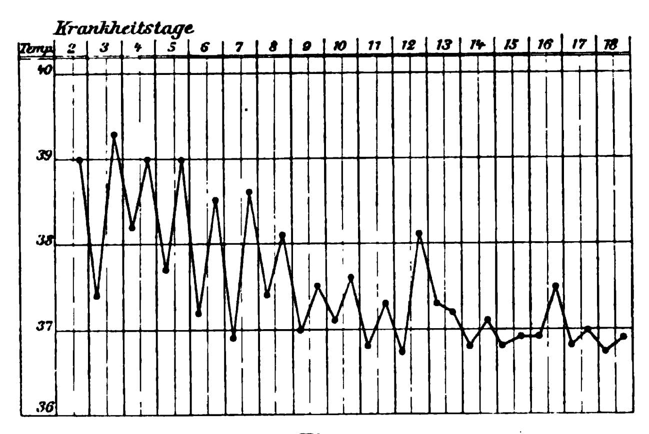


Fig. 2.

Schottmüller'schen Fiebercurven (besonders Fall 3, 4 und 6) ganz den unserigen. Zwar soll sich Fall 3 bei der Aufnahme bereits am 9. und Fall 4 sogar am 21. Krankheitstage befunden haben, berücksichtigt man aber, dass der eine noch am 3. Tage vor der Aufnahme gearbeitet und

der andere auch erst 6 Tage bettlägerig war, so ergiebt sich, dass eine Continua kaum bestanden haben kann, ebenso wenig wie sie in Fall 6 beobachtet wurde.

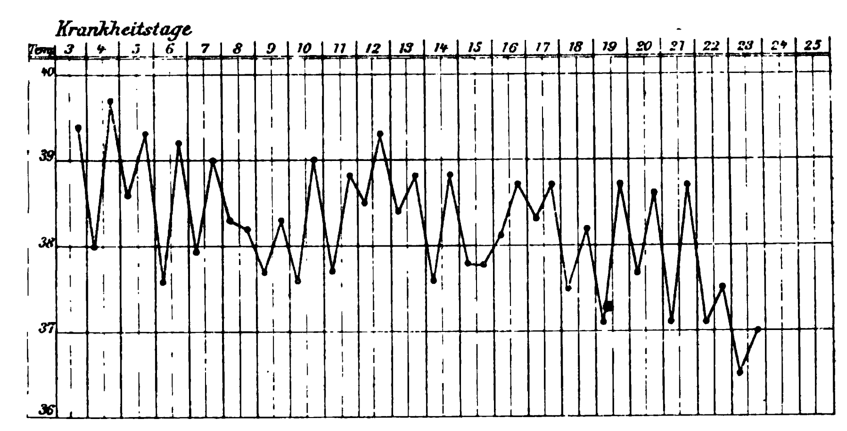


Fig. 3.

Entsprechend diesem leichten Fieberverlaufe konnte die Prognose bei unseren Kranken durchweg günstig gestellt werden. An schweren typhösen Zuständen fehlte es zwar nicht und auch Complicationen blieben nicht aus, aber im Allgemeinen zeigte die Epidemie einen durchaus gutartigen Charakter. Besonders bemerkenswerth war es, dass auch die-

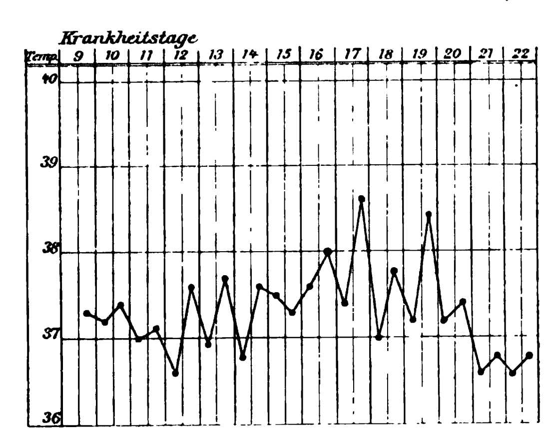


Fig. 4.

jenigen Fälle, bei denen in den ersten Tagen die Prognose zweifelhaft erschien, sehr bald eine günstige Wendung nahmen.

Diese Erfahrung bestätigte sich übrigens bisher auch in den von uns beobachteten sporadischen Fällen von typhösen Erkrankungen,

die nicht durch den Koch-Eberth'schen Bacillus bedingt waren. Bei zwei Kindern von 5 und 8 Jahren nahm der klinische Verlauf mehrere Tage lang einen sehr bedrohlichen Charakter an, und ein anderer Patient bot gleich im Beginn das Bild des schweren Status typhosus dar, aber in allen Fällen trat ziemlich unerwartet eine Wendung zum Besseren ein.

Man könnte nun einwenden, es handelte sich eben um eine Epidemie mit vielen Abortivfällen. Und in der That boten einige Kranke das typische Bild der abortiven Typhusform dar. Der acute Beginn mit schweren Erscheinungen, die plötzliche überraschend günstige Wendung und die sich oft lange und mühsam hinziehende Reconvalescenz charakterisirten es zur Genüge. Andere Fälle würde man mit Typhus levissimus zu bezeichnen haben. Die Intensität der Erkrankungen war im Vergleich zum ausgebildeten Abdominaltyphus bedeutend geringer, und bedrohliche Erscheinungen traten überhaupt nicht auf. Doch auch in diesen Fällen glich die Fiebercurve nicht dem gewöhnlichen Typus, sondern zeigte die oben angeführten Eigenthümlichkeiten, und auch hier folgte manchmal eine Reconvalescenz wie nach einem überstandenen schweren Typhus. Berücksichtigt man nun ferner, dass auch einige typisch verlaufende mittelschwere und vereinzelte fast fieberfreie Fälle zur Beobachtung kamen, so resultirt ein recht vielgestaltiges Bild der Epidemie. Und wenn wir mit wenigen Zügen eine Skizze dieses Bildes entwerfen sollen, so möchten wir in der günstigen Prognose der Krankheit in der eigenthümlichen unregelmässigen Fiebercurve und in der lange dauernden Reconvalescenz drei Erscheinungen hervorheben, wodurch der klinische Verlauf dem gewöhnlichen Abdominaltyphus gegenüber charakterisirt wird. Zur Aufstellung eines allgemein gültigen besonderen Krankheitsbildes genügen diese bei der einen Epidemie beobachteten Eigenthümlichkeiten natürlich nicht, es sind eben nur Symptome, die sich auch in dem wechselvollen Bilde des Typhus abdominalis wiederfinden. Den einzelnen Fall wird man daher am Krankenbett nicht vom Typhus abgrenzen können. Bei einer Epidemie gewinnen solche Symptome aber eine ganz andere Bedeutung. Sie geben derselben ein eigenartiges Aussehen und gestatten uns, die Epidemie durch diesen allgemeinen Charakter auch klinisch von anderen Typhuserkrankungen zu unterscheiden.

Praktisch wird allerdings für die Beurtheilung eines Falles mit diesen klinischen Unterschieden nicht viel gewonnen sein, denn die erwähnten unterscheidenden Symptome treten zum Theil ja erst gegen Ende der Krankheit in Erscheinung.

Von ausschlaggebender Bedeutung sind aber die Serumreaction und der Bacillennachweis, welche die Frühdiagnose der Krankheit gewährleisten. Verhältnissmässig früh konnten die Krankheitserreger in

den Entleerungen der Kranken ermittelt werden. In der Hälfte der Fälle wurde ihr Nachweis bereits gegen Ende der ersten Krankheitswoche geführt. Nach unseren bisherigen Erfahrungen ermöglichen bei dem durch den Typhusbacillus verursachten Typhus weder die Serumreaction noch die bakteriologische Stuhluntersuchung so häufig einen so frühzeitigen Aufschluss über die Natur des Krankheitsprocesses. Es liegt somit aller Grund vor, scharf zu betonen, dass die ätiologischen Untersuchungen bei der in Rede stehenden Krankheitsform für die Diagnostik von grossem praktischen Werthe sind und dass ferner, wenigstens nach den bisherigen Ergebnissen, die Serumreaction wie die bakterielle Untersuchung auch Rückschlüsse auf den klinischen Verlauf und die Prognose des einzelnen Krankheitsfalles gestatten.

Wenn wir uns schliesslich zu der Betrachtung der anatomisch nachweisbaren Gewebsläsionen wenden, so deuten die Milzschwellung, die Roseolae und die Betheiligung des Digestionstractus zwar darauf hin, dass die Erkrankungen auch in anatomischer Hinsicht zum Abdominaltyphus gehören; ob aber die Organveränderungen mit denen des Typhus völlig übereinstimmen, oder ob etwa dieser ätiologisch einheitlichen Erkrankung auch ein bestimmtes vom Typhus verschiedenes anatomisches Bild entspricht, lässt sich erst entscheiden, wenn Sectionsbefunde vorliegen. Die rein anatomische Auffassung des Typhus ist zwar längst verlassen, zur Beurtheilung des Gesammtprocesses sind aber die Verschiedenheiten in der anatomischen Localisation von grosser Bedeutung. Da jedoch weder während der Saarbrückener Epidemie noch unter anderweitig mitgetheilten ähnlichen Fällen ein Todesfall vorkam, so müssen wir uns damit bescheiden, die Aetiologie der Erkrankungen aufgedeckt und einige Besonderheiten im klinischen Verlaufe beobachtet zu haben, vermögen jedoch nicht zu entscheiden, ob auch im anatomischen Sinne eine Abzweigung vom Typhus abdominalis gerechtfertigt ist. Wenn wir aber die Frage nach der Einheit oder specifischen Differenz der Erkrankungen ganz auf's ätiologische Gebiet verlegen und den Typhusbegriff rein ätiologisch fassen, so wird es schon jetzt geboten sein, von dem durch den Koch-Eberth'schen Bacillus bedingten Abdominaltyphus diejenigen Erkrankungen als eine besondere Gruppe abzutrennen, die zwar im Allgemeinen unter dem klinischen Bilde des Typhus verlaufen, aber nicht durch den Typhusbacillus, sondern durch das zuerst von Kurth und Schottmüller beschriebene Stäbchen bedingt werden.

Für diese Gruppe würde der alte, jetzt nicht mehr übliche Name „Typhoid“ unseres Erachtens die passendste Bezeichnung sein[1], denn

[1] Als vorläufige Bezeichnung des hier beschriebenen Erregers schlagen wir den Namen Typhoidbacillus vor.

auch früher wurden unter diesem Namen diejenigen Erkrankungsformen zusammengefasst, welche mit dem Typhus zwar nicht ganz identisch waren, aber durch einige wichtige Beziehungen dieser Krankheit doch so nahe standen, dass man sie als zusammengehörig betrachtete und als eine besondere Gruppe der gewöhnlichen Typhusform anschloss (Griesinger).

Sollten, was nach den vorliegenden Mittheilungen[1] und unserer eigenen Meinung nicht ganz unwahrscheinlich ist, auch noch andere, mit dem Typhusbacillus nicht identische Mikroorganismen in ätiologischer Beziehung zu typhusähnlichen Erkrankungen stehen, so müssten auch letztere unter den Begriff des Typhoids fallen. Wir würden also vorläufig mit Typhoid nicht eine einzelne Krankheit, sondern eine Gruppe von solchen bezeichnen, die zwar klinisch unter dem Bilde des Abdominaltyphus verlaufen, aber nicht durch den Koch-Eberth'schen Bacillus bedingt sind.

Diese Untersuchungen wären ohne die ermächtigende Verfügung des Hrn. Generalstabsarztes der Armee, Excellenz v. Leuthold, und die umfassenden Anordnungen des Hrn. Corpsgeneralarztes Dr. Timann nicht möglich gewesen.

Ihnen, sowie Hrn. Generaloberarzt Zwicke und den HHrn. Oberstabsarzt Gosebruch und Arendt schulden die Verfasser für ihr sehr liebenswürdiges Entgegenkommen vielen Dank.

Durch ihr gütiges Interesse an dem Fortgange der Arbeiten sind wir ferner Hrn. Geheimrath R. Koch, sowie Hrn. Prof. Dr. Frosch ganz ausserordentlich zu Dank verpflichtet.

---

[1] Schottmüller, Brion und Kayser, a. a. O.

Ueber die Abtödtung der Tuberkelbacillen in 60° C. warmer Milch.

Von

Med.-Rath Dr. W. Hesse
in Dresden.

Die Frage, bei welcher niedrigsten Temperatur Tuberkelbacillen in verhältnissmässig kurzer Zeit in der Milch abgetödtet werden, hat um deswillen eine grosse praktische Bedeutung, weil — abgesehen von der grösseren Haltbarkeit pasteurisirter Milch — die chemische und physikalische Beschaffenheit sowie der Geschmack der Milch um so weniger leiden, je niedrigere Temperaturen in Anwendung kommen und je kürzer dauernd deren Einwirkung ist. Die Frage ist längst beantwortet durch die von mir[1] seiner Zeit gewürdigte Arbeit von Th. Smith in Boston[2].

Smith hat nicht nur die Ursachen der von einander abweichenden Ergebnisse der Forscher, die sich mit der Frage beschäftigt haben, klar dargelegt, sondern er hat auch die Nutzanwendung der Ergebnisse seiner Untersuchungen auf das Molkereiwesen in den Bereich seiner Betrachtungen gezogen. Er hat dargethan, dass die Tuberkelbacillen in 60° warmer Milch binnen 15 bis 20 Minuten absterben, dass aber die Haut, die sich während des Pasteurisirens auf der Milch bildet, selbst dann noch lebende Tuberkelbacillen enthalten kann, wenn das Pasteurisiren 60 Minuten lang bei 60° C. erfolgte. Smith deutet an, dass völliges Versenken der die Milch enthaltenden Gefässe im Wasserbad von 60° C. oder Pasteurisiren der Milch in vollständig gefüllten Gefässen bei 60° C. geeignete Verfahren

---

[1] W. Hesse, Ueber das Verhalten pathogener Mikroorganismen in pasteurisirter Milch. *Diese Zeitschrift.* 1900. Bd. XXXIV.

[2] Theobald Smith, The thermal death-point of tubercle bacilli in milk and some other fluids. *The journal of experimental medicine.* 1899. Vol. IV. Nr. 2.

sein dürften, um binnen 15 bis 20 Minuten — von dem Zeitpunkt an gerechnet, zu dem die Milch die Temperatur von 60° C. erreichte, — die in der Milch enthaltenen Tuberkelbacillen zu tödten. In begründetem Vertrauen auf die Zuverlässigkeit der Beobachtungen Smith's, und nachdem ich gefunden, dass auch sämmtliche anderen in Frage kommenden, nicht sporenbildenden pathogenen Keime in Milch, die nach Smith behandelt wurde, zu Grunde gehen, habe ich die Firma Dresdener Molkerei Gebr. Pfund veranlasst, ihren Betrieb hiernach einzurichten und ihre gesammte für das Publikum bestimmte Milch (täglich 15 ^{cbm}) 20 Minuten lang bei 60° C. zu pasteurisiren. Bei dem Umfange des Molkereibetriebes war es von vornherein ausgeschlossen, die Milch in Flaschen zu pasteurisiren, ganz abgesehen davon, dass das Anwärmen der Flaschen im Wasserbade unverhältnissmässig viel Zeit in Anspruch nehmen würde. Es wird daher die durch Kiesfilter vorgereinigte Milch zunächst in einem Schönemann'schen Milcherhitzer auf 60° C. vorgewärmt, dann in grosse doppelwandige Behälter von je 3 ^{cbm} Inhalt übergeführt, in denselben — soweit nöthig, mittels Einleiten von Dampf zwischen die Behälterwände — 20 Min. lang auf genau 60° C. gehalten und hiernach sofort mittels Milchkühler auf 8° C. abgekühlt.[1]

Da die benutzten Behälter offen sind, war es nöthig, dafür zu sorgen, dass alle Milchtheile gleichmässig und unausgesetzt der Pasteurisirungstemperatur ausgesetzt werden und das Aufrahmen der Milch und die Hautbildung auf derselben verhütet wird. Dies erreichte man dadurch, dass man die gesammte Milch durch ein langsam auf und abgehendes Rührwerk in fortwährender Bewegung hielt. Um zu prüfen, ob auch bei diesem Verfahren die Abtödtung der Tuberkelbacillen und der sonst in Frage kommenden pathogenen Organismen erreicht wird, und um dem Wunsche Smith's Rechnung zu tragen, seine Ergebnisse in Deutschland nachgeprüft zu sehen, habe ich nach verschiedenen Vorversuchen am 31. Mai d. J. folgenden Hauptversuch angestellt:

Ich fügte acht gewöhnlichen sterilen Reagirgläsern von 1 bis $1^1/_2$ ^{cm} Durchmesser je 5 ^{ccm} sterilisirte Milch zu und vertheilte darin gleichmässig eine grosse Menge von Tuberkelbacillen, und zwar eine ganze, mehrere Wochen alte Reincultur, die ich aus menschlichem Sputum auf schräg erstarrtem Agar Agar gezüchtet und unmittelbar vor dem Versuche mit ein wenig steriler Milch zu einem dünnen Brei verrieben hatte. Jedes der acht Reagirgläser wurde hierauf oberhalb der darin belassenen Verschlusswatte zu einer Capillare ausgezogen und letztere zugeschmolzen.

---

[1] Da Füllen wie Entleeren der Behälter 20 Minuten in Anspruch nehmen, wird ihr Inhalt in Wirklichkeit durchschnittlich 30 Minuten lang auf 60° C. gehalten.

Zwei der Reagirgläser wurden zur Controle im Laboratorium aufbewahrt. Die anderen sechs wurden am 31. Mai in der Molkerei in die gefüllten Milchbehälter versenkt, und zwar je zwei in Milch von genau 60, 58 und 57° C.

Nachdem sie genau 20 Minuten lang in der Milch verweilt hatten, wurden sie herausgezogen und sofort in kaltem Wasser abgekühlt.

Am 3. Juni d. J. wurde ein Theil des gut durchgeschüttelten Inhaltes der Reagirgläser 8 Meerschweinchen in die Bauchhöhle gespritzt, und zwar 2 ccm aus jedem Reagirglase.

Am 27. Juli d. J. wurden sämmtliche Thiere getödtet und im pathologisch-anatomischen Institut der thierärztlichen Hochschule zu Dresden von dem 1. Assistenten des Institutes, Hrn. Dr. med. vet. Trolldenier, secirt. Das Ergebniss war ein höchst eindeutiges:

Die 2 Meerschweinchen, denen nicht pasteurisirte Milch eingespritzt worden war, zeigten hochgradige generalisirte Tuberculose; bei den zwei Meerschweinchen, denen bei 60° C. pasteurisirte Milch einverleibt worden war, fehlte jede Spur von Tuberculose; das eine Thier, ein starker Bock, war vollkommen gesund; bei dem anderen, einem schwachen Weibchen, fand sich nur ein durchscheinendes Knötchen von etwa 1 mm Durchmesser im Netz, offenbar das Product eines dahin geschwemmten Haufens todter Tuberkelbacillen; es gelang nicht, in demselben Tuberkelbacillen aufzufinden.

Die 2 Meerschweinchen, denen bei 57° C. pasteurisirte inficirte Milch eingespritzt worden war, zeigten generalisirte Tuberculose, aber in weit minder vorgeschrittenem Grade als die Controlthiere, zum Beweise, dass die Tuberkelbacillen durch das Pasteurisirungsverfahren unverkennbar abgeschwächt worden waren.

Bei den zwei Meerschweinchen, denen bei 58° C. pasteurisirte inficirte Milch einverleibt worden war, erschien Grad und Ausdehnung der Tuberculose noch geringer. Die Beobachtungen Smith's haben demnach durch meinen Versuch vollkommen die erwartete Bestätigung erfahren.

Dieselben sind um deswillen besonders werthvoll, weil Smith seine Versuche bei der niedrigsten Temperatur angestellt hat, die gerade hinreicht, binnen verhältnissmässig kurzer Zeit die Tuberkelbacillen abzutödten, mittels eines Verfahrens, das die Milch verhältnissmässig wenig verändert, insbesondere das Lactalbumin noch nicht zum Gerinnen bringt, und gleichzeitig die Milch krankheitskeimfrei und haltbar macht.

Fragt man, wie es kommt, dass neuerdings immer wieder die veraltete Forderung höherer Temperaturen und länger dauernder Einwirkung derselben zur Pasteurisirung der Milch aufgestellt wird, dass z. B. Levy

und Bruns[1] erst jüngst den Satz aufgestellt haben, dass Milch, die in Flaschen gefüllt, im Wasserbade einer Temperatur von 65 bis 70° C. ausgesetzt wird, in 15 bis 25 Minuten von ihren eventuellen lebenden Tuberkelbacillen sicher befreit werde, so ist darauf hinzuweisen, dass die genannten Forscher bei ihren im Uebrigen sehr interessanten Versuchen, offenbar in Unkenntniss der Smith'schen Arbeit, Temperaturen unter 65° C. gar nicht in Betracht gezogen haben. Sie würden Abtödtung des Tuberkelbacillus vermuthlich auch erreicht haben, wenn sie ihre Milchproben 20 Minuten bei 60° C. pasteurisirt hätten. Wenn Smith die Hautbildung dafür verantwortlich macht, dass in pasteurisirter Milch unter Umständen Tuberkelbacillen recht lange lebend erhalten bleiben, so geht aus seinen eigenen, wie aus den von mir angestellten Versuchen hervor, dass sich Tuberkelbacillen in Milch, die 20 Minuten lang bei 60° C. pasteurisirt wird, nur dann lebend erhalten können, wenn die Oberfläche der Milch während des Pasteurisirens der kälteren freien Luft ausgesetzt ist und dadurch dauernde Abkühlung erfährt. Sobald man die auf der Oberfläche der Milch entstehende Rahmschicht z. B. durch völliges Eintauchen der inficirten Milchproben in das 60° C. warme Wasser- oder Milchbad ebenfalls auf 60° C. bringt, und die Abkühlung der obersten Milchschicht verhütet, so sterben auch die in ihr befindlichen lebenden Tuberkelbacillen binnen 20 Minuten ab. Ebenso verhält es sich mit den Tuberkelbacillen, die bei Bewegung des mit Milch gefüllten luftdicht verschlossenen Gefässes an die Innenfläche desselben gespült werden. Denn es war bei meinen Versuchen nicht zu verhüten, dass sowohl vor als nach dem Pasteurisiren sich auch der über der inficirten Milch befindliche Theil der Innenwand der Gläser mit Milch benetzte.

Schliesslich sei noch erwähnt, dass entsprechend dem Ergebniss vorausgegangener Laboratoriumsversuche[2] in dem Pfund'schen Milchbehälter bei 60° C. binnen 20 Minuten ausser den Tuberkelbacillen auch Choleraspirillen, Typhusbacillen, Bact. coli comm., Diphtheribacillen, Streptokokken (zwei verschiedene Stämme), Staph. aureaus (drei verschiedene Stämme) und Staph. albus zu Grunde gingen.

Die Versuchsanordnung war hierbei im Wesentlichen genau dieselbe, wie sie gegenüber den Tuberkelbacillen zur Anwendung kam und in dieser Arbeit beschrieben ist.

---

[1] Levy und Bruns, Ueber die Abtödtung der Tuberkelbacillen in der Milch durch Einwirkung von Temperaturen unter 100° C. *Hygien. Rundschau.* XI. Jahrg. Nr. 14.

[2] A. a. O.

Zur Methodik der bakteriologischen Wasseruntersuchung.

Von

Med.-Rath Dr. **W. Hesse** und Ober-Med.-Rath Dr. **Niedner**
in Dresden.

In unserer Veröffentlichung „die Methodik der bakteriologischen Wasseruntersuchung" in dieser Zeitschrift, Band 29, 1898, haben wir am Schluss folgenden (6.) Satz aufgestellt:

„Der geeignetste Nährboden für bakteriologische Wasseruntersuchungen besitzt folgende Zusammensetzung:

Agar Agar	1·25	Procent,
Albumose (Nährstoff Heyden) .	0·75	„
destillirtes Wasser	0·98	„

Dieser Nährboden bedarf keiner Correctur durch Säure oder Alkali. Seine allgemeine Anwendung, die wir hiermit empfehlen, würde ermöglichen, die an verschiedenen Untersuchungsstellen gewonnenen Versuchsergebnisse unter einander zu vergleichen."

Diesem Satz liegt die Thatsache zu Grunde, dass der von uns empfohlene Nährboden weit mehr Wasserbakterien auskeimen lässt, als jeder andere bisher bekannte, und dass derselbe gestattet, die Entwickelung der Colonieen so lange zu beobachten, bis der letzte darin gedeihende Keim sich zu einer mit blossem Auge wahrnehmbaren Colonie ausgebildet hat.

Den Schwerpunkt unserer Veröffentlichung erblicken wir darin, dass der den Wasserbakterien zuträglichste, einfach zusammengesetzte, überall leicht und gleichmässig herstellbare Nährboden ermöglicht, die anderwärts damit gewonnenen Ergebnisse unter einander zu vergleichen.

Wir glauben, damit eine empfindliche Lücke in der Methodik der bakteriologischen Wasseruntersuchung ausgefüllt zu haben.

Es ist uns nicht bekannt geworden, wieweit unser Vorgehen in der Praxis Eingang gefunden hat.

Die einzige Veröffentlichung, der wir bisher begegneten, stammt aus dem hygienischen Institut der Universität Graz von Dr. P. Müller: „Ueber die Anwendung des von Hesse und Niedner empfohlenen Nährbodens bei der bakteriologischen Wasseruntersuchung".[1] In dieser Arbeit finden wir bestätigt:

1. dass unser Nährboden ein sehr einfaches, gleichbleibendes Präparat ist;

2. dass wissenschaftliche, zu Vergleichen brauchbare Untersuchungsergebnisse nur zu gewärtigen sind, wenn man wartet, bis sich sämmtliche in den Nährboden gelangte keimfähige Bakterien zu mikroskopisch erkennbaren Colonieen entwickelt haben, also etwa zwei Wochen;

3. dass sich Nährgelatine nicht zu Wasseruntersuchungen eignet;

4. dass in unserem Nährboden thatsächlich viel mehr Keime gedeihen, als in dem gewöhnlichen Nähr-Agar Agar.

Als mittlere Verhältnisszahlen, die angeben, um wieviel mehr Keime in unserem Nährboden zur Entwickelung gelangen, als in gewöhnlichem Nähr-Agar Agar, fand Müller

für Leitungswasser,[2]	längere Zeit gestanden	24·7 und 36·5
„ „	5 Minuten gelaufen	33·2 „ 12·4 .
„ „	15 „ „	7.4 „ 9·1
„ „	25 „ „	6·8
für (verunreinigtes)	Murwasser . . .	2·3, 2·6, 5·3 und 2·3
„ „	Grazbachwasser .	2·0 und 1.9
„ „	Mühlgrabenwasser	1·6

für Zusätze von Reinculturen von Bact. coli com. und Bac. fluoresc. liquef., sowie von Koth und zersetztem Urin 0 (keine Unterschiede).

Müller bestätigt damit nicht nur durchweg unsere Erfahrungen, sondern er zeigt zugleich, dass die absichtlich zugeführten Keime der Zahl nach in unserem Nährboden genau so zur Entwickelung gelangen, wie im gewöhnlichen Nähr-Agar Agar. Wenn Müller nebenbei erwähnt, dass in unserem Nährboden die aus Reinculturen stammenden Colonieen von Bact. coli com. und Bact. fluor. liquef. auffallend klein geblieben seien, und dass Bact. fluor. liquef. keinen Farbstoff gebildet habe, so

[1] *Diese Zeitschrift.* 1898. Bd. XXIX.

[2] Unter Umständen ergaben sich folgende Zahlen:
Für gestandenes Wasser . . . . . . 9·7 und 20·0.
Für 25 bezw. 30 Min. gelaufenes Wasser 36·5 und 28·7.

möchten wir nur darauf aufmerksam machen, dass Müller wesentlich grössere Aussaaten gemacht hat, als wir empfohlen haben, dass unter Umständen auch aus der Kleinheit der Colonieen (namentlich bei mikroskopischer Zählung) brauchbare Rückschlüsse gemacht werden können, und dass in unserem Nährboden umgekehrt Färbungen auftreten können, die in alkalischem Nähr-Agar Agar ausbleiben. Müller fand endlich

5. dass der Ueberschuss der in unserem Nährboden zur Entwickelung gekommenen Colonieen nicht auf Auskeimen lebensschwacher Einzelbakterien, sondern auf eine Vermehrung der in unserem Nährboden erscheinenden Bakterienarten zurückzuführen ist.

Hiernach hätten wir erwartet, in Müller einem überzeugten Anhänger unseres Nährbodens zu begegnen. Statt dessen lehnt er ihn am Schlusse seiner Arbeit mit folgenden Worten ab:

„Sind die Vorzüge des „Albumosen-Agars" vor den gebräuchlichen Nährböden in der That so bedeutende, dass derselbe geeignet erscheint, sie aus der Technik der bakteriologischen Wasseruntersuchung zu verdrängen? Angesichts der Ergebnisse unserer Versuche kann man diese Frage, wie ich glaube, nur mit Nein beantworten. Denn ein Nährboden, der, wie der vorliegende, gerade die in reinem unverdächtigen Wasser lebenden und sich reichlich vermehrenden Bakterienarten vor allen anderen begünstigt, vermag die zwischen gutem und schlechtem Wasser in bakteriologischer Hinsicht bestehenden Unterschiede eher zu verschleiern als aufzudecken. Geringe Beimengungen von Harn, Koth oder anderen Verunreinigungen zum Wasser, welche ja gerade in der Praxis eine grosse Rolle spielen, und welche von unseren gebräuchlichen Nährsubstraten mit grosser Deutlichkeit angezeigt werden, werden auf dem Albumosen-Agar keine in die Augen fallende Veränderungen des bakteriologischen Befundes hervorrufen können, da derselbe von der grossen Menge der harmlosen Wasserbakterien vollkommen beherrscht wird. Umgekehrt wird ein völlig untadelhaftes Wasser, wenn es zufällig mehr von jenen Wasserbakterien enthält, die auf den Bouillonnährböden nicht auskeimen, unter Umständen schon als verunreinigt imponiren müssen, wenn man sich bei der Untersuchung des Albumosenagars bedient. Dieser offenbare Nachtheil des neuen Nährbodens ist, wie ich glaube, wohl geeignet, dessen sonstige gewiss nicht zu unterschätzende Vorzüge (leichte Herstellbarkeit, Constanz der Zusammensetzung) vollständig aufzuwiegen, um so mehr als wenigstens der letzteren Forderung, dass nämlich die Zusammensetzung des in Verwendung kommenden Nährbodens eine möglichst gleichmässige sein solle, durch Berücksichtigung des vom Kaiserlichen Gesundheitsamt in Berlin gemachten Vorschlags auch für die gebräuchlichen Bouillonnährböden hinreichend Genüge geleistet werden kann."

Die Gründe der Ablehnung unseres Vorschlages vermögen wir keineswegs anzuerkennen.

Fragen wir zunächst, wozu stellen wir überhaupt bakteriologische Wasseruntersuchungen an, so kann die Antwort doch nur lauten, „um zu erfahren, welche Keimarten und wieviel Exemplare jeder einzelnen Keimart im gegebenen Augenblick ein Wasser enthält.“ Es versteht sich daher ganz von selbst, dass zur Erreichung des Zweckes, wie überall so auch hier, das beste Mittel eben gut genug ist.

Wollte man sich auf den Standpunkt Müller's stellen, so brauchten Wässer, die für unverdächtig gehalten werden, überhaupt nicht bakteriologisch untersucht zu werden, oder man könnte überhaupt die Zahl und Arten der auskeimenden Bakterien z. B. dadurch noch mehr beschränken, dass man den Bouillon- oder den Kochsalzgehalt oder die Alkalescenz des Nährbodens erhöht, was unter gewissen Umständen eine sehr zweckmässige Maassregel sein mag.

Wenn nun Müller, Bl. 351, selbst sagt, dass wir jetzt wissen, dass es so ausserordentlich viele Möglichkeiten giebt, wie völlig harmlose Bakterien in reines Wasser hineingelangen und sich daselbst unter Umständen vermehren können, so darf man diesen Satz unbestritten dahin erweitern, dass es auch recht viele Möglichkeiten giebt, wie schädliche Keime in reines Wasser gelangen können, und hinzufügen, dass die bakteriologische Untersuchung eines der Mittel ist, solche Verunreinigungen nachzuweisen.

Auch der Behauptung Müller's, dass es immer nur die unschädlichen Wasserbakterien sind, die im Wasser sich vermehren, können wir nicht beipflichten, so lange er nicht mit allen in Frage kommenden Bakterien Versuche angestellt hat, die seine Behauptung beweisen.

Ferner kennen wir von einer Anzahl offenbarer Infectionskrankheiten, insbesondere Darmkrankheiten, die Erreger noch nicht, und es wäre recht wohl möglich, dass mit Hülfe einer verbesserten Methode, die z. B. aus einem Trinkwasser neue Arten zu züchten gestattet, neue, Menschen und Thiere, insbesondere Hausthiere, Fische und Krebse, krankmachende Keime gefunden werden.

Zudem ist es durchaus nicht gleichgültig, wie man nach Müller annehmen könnte, ob die pathogenen Keime in einem Wasser mit vielen oder wenigen anderen Bakterien und Bakterienarten enthalten sind, denn das Studium der Mischinfectionen lehrt, welche Wirkungen selbst harmlose Bakterien unter Umständen dadurch entfalten können, dass sie z. B. das Wachsthum anderer Bakterien überhaupt erst ermöglichen oder deren Virulenz erhöhen oder umgekehrt abschwächen u. s. f., Wechselbeziehungen, über die jüngst Bienstock's Forschungen über Eiweissfäulniss einiges

Licht verbreitet haben. Ganz ausser Betracht lässt Müller ferner die Bedeutung zahlreicher Bakterienarten als Toxinbildner.

Was endlich die Zuführung von Harn, insbesondere zersetztem Harn in Wasserläufe betrifft, so ist daran zu erinnern, dass es zur Zeit auch Müller noch recht schwer werden dürfte, aus verunreinigten Wasserläufen Colonieen zu züchten, deren Ursprung mit Sicherheit auf den Zutritt von Harn zurückzuführen ist; nicht minder ist daran zu erinnern, dass sich in Wasserläufen, in die niemals aus dem menschlichen Haushalt stammende Fäkalien gelangt sind, Arten von Bact. coli finden.

Der Vorwurf, den Müller unserem Verfahren macht, trifft also auch für Abwässer, die Fäkalien mit sich führen, nicht zu, um so weniger, als Müller selbst angiebt, dass diesfalls das Mehr der mit unserem Nährboden erhältlichen Colonieen nur das Zwei- bis Dreifache dessen beträgt, was gewöhnlicher Nähr-Agar Agar leistet.

Bei dem hohen Keimgehalt solcher Abwässer ist aber selbst hinsichtlich der Mühewaltung der Untersuchung dieses Mehr bedeutungslos. Es muss aber im Allgemeinen, wie speciell zur Entdeckung der Wege der stattgehabten Verunreinigung jedes Verfahren, das neue Bakterienarten zu Tage fördert, als neuer Wegweiser auch dem Hygieniker nur willkommen sein.

Wenn wir nun gar berücksichtigen, dass bei Zutritt von Fäkalienauflösungen zu sonst unverdächtigem Wasser das bakteriologische Bild ganz und gar durch die ungeheuere Zahl der Fäkalbakterien, insbesondere der Colibakterien, die die Wasserbakterien völlig in den Hintergrund drängen, beherrscht wird, so schwindet vollends jeder Anhalt für eine Bekämpfung unseres Verfahrens zu Gunsten des alten.

Wir stehen deshalb nach wie vor auf dem Standpunkt, dass für bakteriologische Wasseruntersuchungen der von uns empfohlene Nährboden so lange der beste ist, als nicht ein besserer gefunden wird, in dem noch mehr Keime und Keimarten auswachsen, als in unserem. Dass für bestimmte Zwecke, z. B. zur Bestimmung der Zahl und Arten der Gelatine verflüssigenden Keime, zur Auffindung von Cholerabacillen oder anderer bestimmter Bakterien, andere, den speciellen Zwecken förderliche Nährböden benutzt werden, ist selbstverständlich. Unter allen Umständen aber sollten unseres Erachtens von jedem Wasser, das bakteriologisch untersucht wird, angegeben werden, wie es sich unserem Nährboden gegenüber verhält.

Hätte Müller seine Untersuchungen noch auf Trinkwasser und Abwässerfiltrate und auf Fragen, wie die Selbstreinigung der Flüsse, ausgedehnt, so würde er vielleicht zu einem weniger absprechenden Urtheil gelangt sein.

In allen jenen Fällen leistet unser Nährboden dadurch, dass er genau wie bei Trinkwässern wesentlich mehr Keime und Keimarten der sinnlichen Wahrnehmung erschliesst, erheblich mehr als jeder andere zur Zeit benutzte Nährboden. Vor Allem scheint uns Müller nicht genügend den ausserordentlichen Vorzug zu würdigen, der gerade in der leichten Herstellbarkeit und der stets gleichen Beschaffenheit des von uns empfohlenen Nährbodens liegt, einen Vorzug, der eine Vergleichung der an den verschiedensten Orten von verschiedenen Beobachtern gewonnenen Ergebnisse erst ermöglicht. — Seine Behauptung, dass der vom Kaiserlichen Gesundheitsamt in Berlin gemachte Vorschlag dieser Forderung hinreichend Genüge leistet, ist leider nicht aufrecht zu erhalten; denn die nach Vorschrift hergestellten Nährböden weichen dermaassen von einander ab, dass bei Untersuchungen eines und desselben Wassers die allergrössten Verschiedenheiten auftreten können; jedenfalls bleibt in ihnen die Entwickelung einer grossen Anzahl, mitunter sämmtlicher im Wasser vorhandenen Bakterienarten einfach aus.

Ueber
eine Seuche von exsudativem Typhus bei Hühnern.

I. Mittheilung.

Von

Prof. **Arnaldo Maggiora,** und Dr. **Gian Luca Valenti,**
Director Assistenten
des hygienischen Institutes der Königl. Universität in Modena.

Rivolta und Delprato haben in ihrem auch heute noch werthvollen Handbuche[1] mehrere Varietäten von seuchenartigen typhösen Erkrankungen bei den Hühnern unterschieden, und zwar:

1. Die Pest (syn. Cholera der Hühner, Renault und Reynal; carbunculöses Fieber, Delafond; acutester Typhus der neueren Autoren),
2. den exsudativen Typhus,
3. den Hecktyphus,
4. den croupösen Typhus,
5. den gangränösen Typhus,
6. den hämatischen Typhus.

Wir werden hier von den vier letzten Formen absehen und wollen vorderhand nur die zwei ersteren berücksichtigen, welche, wenigstens bei uns, viel häufiger als die anderen vorkommen.

Unter dem Namen Hühnerpest oder -cholera beschrieben Rivolta und Delprato eine seuchenartige contagiöse Krankheit, welche schon im Alterthume bekannt war und welcher der Name „Cholera“ gegeben wurde, weil sie häufig wiederkehrte und stark verbreitet war und ungefähr gleichzeitig mit der ersten asiatischen Choleraepidemie in Europa auftrat. Irrthümlicher Weise wurde deshalb angenommen, dass beide Krankheiten dieselbe ätiologische Ursache hätten.

---

[1] *L'ornitojatria o la medicina degli uccelli domestici e semidomestici.* Pisa 1880.

Die Hühnercholera wurde dann sehr gut von Renault, Delafond und Reynal im Jahre 1851 beschrieben, und es wurde dieselbe später auch von vielen Thierärzten und Forschern in Italien, Frankreich, Deutschland und auch noch in anderen Ländern studirt. Wir wollen an dieser Stelle nur auf Pasteur und seine diesbezüglichen vier klassischen Arbeiten hinweisen![1] Rivolta und Delprato sagten von der in Rede stehenden Krankheit, dass der Virus derselben von kleinen Coccobakterien dargestellt wird, welche im Blute und auf der Darmschleimhaut keimen; der Krankheitsprocess, sagten sie, tritt einmal in ganz acuter Weise auf, so dass der Tod in 4 bis 5 Stunden und zuweilen auch plötzlich bei den anscheinend bis dahin gesund gewesenen Thieren erfolgt; andere Male ist der Verlauf der Krankheit gleichfalls acut, aber in geringerem Grade wie früher, indem die Infection erst in 12 bis 36 Stunden, selten länger andauert; schliesslich kommt eine langsame oder chronische Form vor, welche zu Marasmus führt und mehrere Wochen und auch Monate lang bestehen kann.

Was die Symptome betrifft, so stirbt das Thier in den ganz acuten Formen meistentheils unerwartet unter Convulsionen; „die Hühner, welche bis dahin herumliefen, stehen auf einmal still und sterben; andere springen wie wenn sie elektrisch gereizt würden oder der Kamm derselben entfärbt sich, wird bläulich 5 Minuten vor dem Tode. G. Saracco (1877) führt an[2], dass die Hühner zur Erde fallen, ungefähr 20 Minuten lang Schmerzen haben und dann sterben; andere zeigen eine rotatorische Bewegung des Kopfes mehrere Stunden lang und sterben dann unter starken Zuckungen der Muskeln und Sehnen.“

In der acuten Form nimmt der Appetit der Thiere ab und hört schliesslich ganz auf, es ist starker Durst vorhanden, im Rachen und in der Mundhöhle sammelt sich eine klebrige Flüssigkeit an, die aus der Mundhöhle ausfliesst, oft ist eine serös-schleimige Diarrhoe vorhanden, welche zunimmt, und es erscheinen dann blutige Streifen im Secrete, die Thiere werden traurig, die Federn derselben verwirren sich, die Flügel erschlaffen, es tritt Somnolenz ein, Kamm und Kehllappen werden violett, schliesslich verfallen die Thiere in einen comatösen Zustand und gehen dann zu Grunde. In der Agonie sind zuweilen die Athembewegungen

[1] Pasteur, Sur les maladies virulentes, et en particulier sur la maladie appelée vulgairement Choléra des poules. *C. R. Acad. de Sc.* 1880. T. XC. p. 239. — Sur le Choléra des poules; études des conditions de la non-récidive de la maladie et de quelques autres de ses caractères. *Ebenda.* p. 952 und 1082. — De l'atténuation du virus du Choléra des poules. *Ebenda.* 1880. T. XCI. p. 676.

[2] G. Saracco. Sopra una malattia dei polli. Lettera dirretta al Prof. E. Perroncito. *Lo studente veterinario.* Anno III. 1877—1878. p. 241.

convulsivisch und die Stimme wird heiser. In der chronischen Form erholen sich die Thiere, nachdem die gewöhnlich milderen Symptome des acuten Krankheitsstadiums aufgehört haben, d. h. sie fangen wieder zu fressen an, allein sie erscheinen schwach und traurig, und es tritt kein Gleichgewichtszustand mehr in dem Stoffwechsel ein, sondern eine progressive Anämie, verbunden mit einer Abmagerung. Nach verschieden langer Zeit tritt dann der Tod ein und zwar gewöhnlich in Folge eines Acutwerdens des Krankheitsprocesses im Darmcanal.

Man trifft, wie die erwähnten Autoren behaupten, Läsionen im Verdauungsapparate, namentlich im Dünndarme (hochgradige, oft hämorrhagische Entzündung), während der Respirationsapparat gewöhnlich keine Veränderungen aufweisen soll; nach Angabe gewisser Autoren nehmen jedoch in den meisten Fällen auch die Lungen an dem entzündlichen Processe Theil und sie zeigen entweder einen hochgradigen Congestionszustand und Oedem oder auch rothe lobäre Hepatisation. Die Läsionen des Herzens und der serösen Ueberzüge desselben sollen nach Rivolta und Delprato in Petechien auf den serösen Häuten bestehen, während das Muskelfleisch des Herzens normal sein soll. Von einem Exsudate ins Pericardium sprechen diese Autoren nicht, während nach Kitt[1] im Pericardium constant ein seröser Erguss, und zwar zuweilen in grosser Quantität, vorhanden sein soll.

Im Blute des Herzens und der verschiedenen Organe der auf natürlichem Wege oder künstlich inficirten Thiere und auch auf der Schleimhaut des Darmcanals wird constant und auch in grosser Quantität das specifische Coccobacterium angetroffen. Nach Renault, Reynal und Delafond breitet sich die Krankheit mit grosser Leichtigkeit aus und ist auf Enten, Gänse, Spatzen, Tauben, Fasane, Kaninchen, Hund und Pferd übertragbar.

Von anderen Autoren wurde nachgewiesen, dass die Infection noch auf viele andere halbdomesticirte und auch auf wildlebende Vögel sich ausbreiten kann; ferner wurde festgestellt, dass das specifische Coccobacterium der Cholera der Hühner bei Meerschweinchen Abscesse hervorrufen könne, welche zwar meistentheils in Heilung übergehen, allein zuweilen, wenn auch seltener, zu einer allgemeinen Infection werden und dann zum Tode führen und dass derselbe Mikroorganismus ausserdem auch beim Pferde, beim Schafe und bei der Kuh Abscesse veranlassen könne.

Bezüglich der anderen Typhusart, d. h. des exsudativen Typhus, sagen Rivolta und Delprato: „in der zweiten Form von Typhus, welche von

[1] Th. Kitt, *Werth und Unwerth der Schutzimpfungen gegen Thierseuchen*. Berlin 1886. S. 64.

den Pathologen mit dem Namen Pest oder Cholera bezeichnet wird, übt der Virus eine reizende Wirkung auf die Lungen oder auf die serösen Häute der Brusthöhle, des Bauches, oder auf die Darmschleimhaut aus und bewirkt serös-fibrinöse Exsudationen", ferner sagen dieselben Autoren: „es wurde die Krankheit gut studirt von E. Perroncito im Jahre 1877 bis 1878".

In der That war dieser letztere Autor der erste, welcher auf Grund einer wichtigen Reihe von Experimenten die infectiöse Natur der Krankheit nachwies und nebst den Symptomen auch die pathologischen Läsionen der Krankheit beschrieb.[1] Diese bestehen, nach Perroncito, in entzündlichen Alterationen der Lunge und der Pleura, die oft von einem serös-fibrinösen oder fibrinösen Exsudat überkleidet ist; in einer fibrinösen oder serös-fibrinösen Pericarditis und Myocarditis. Nicht selten sieht man hämorrhagische Flecke auf den Herzen, namentlich entsprechend dem Sulcus interventricularis und zwischen den Vorkammern und den Ventrikeln; das Duodenum ist fast immer hyperämisch und zeigt oft zahlreiche Ekchymosen; der Darminhalt ist nur selten blutig gefärbt; auf der Leber oder auf dem Duodenum oder auch auf anderen Organen der Bauchhöhle ist ein fibrinöses Exsudat vorhanden; in der Beckenhöhle oft ein dünnflüssiges Exsudat; die Milz, Hoden, Eierstöcke und die Nieren sind hyperämisch. Rücksichtlich der Dauer der Krankheit sagt Perroncito, dass sie, obwohl seltener, in sehr acuter Weise verlaufen kann, so dass die vorher anscheinend gesunden Thiere in ganz unerwarteter Weise zu Grunde gehen; die mildere, aber doch immer acute Form dauert meistens 30 bis 36 Stunden, und höchstens 3 Tage; nur selten ist der Verlauf ein langsamer und führt dann zu Marasmus.

Was die klinischen Symptome betrifft, so ist zu bemerken, dass, ausser einer allgemeinen Niedergeschlagenheit, und ausser der cyanotischen

---

[1] Die Untersuchungen von Perroncito (Epizoozia tifoide nei gallinacei, *Ann. d. R. Accad. d'Agricoltura di Torino*, 1878, T. XXI) sind 2 Jahre früher als die Untersuchungen von Pasteur veröffentlicht worden und Pasteur citirt sie auch in seiner ersten Arbeit (*C. R.*, 1880, T. XC, p. 241); Perroncito gebührt das Verdienst, das Studium der uns beschäftigenden Gruppe von seuchenartigen Erkrankungen der Hühner zuerst mit Erfolg, auf das Gebiet der experimentellen Forschung überführt zu haben. Es wäre deshalb logisch gewesen, in diesen bibliographischen Auseinandersetzungen zuerst jener Arbeit von Perroncito Erwähnung zu thun. Dies thaten wir nicht, weil wir, wie später ersichtlich sein wird, wenigstens für die beiden ersten Infectionsformen, die Eintheilung von Rivolta und Delprato annehmen und die Meinung dieser Autoren theilen, dass die von Perroncito im Jahre 1877—1878 studirte Seuche exsudativer Typhus und nicht identisch mit der später von Pasteur studirten Krankheit war. Aus diesem Grunde erachteten wir als nothwendig, der Eintheilung von Rivolta und Delprato zu folgen.

Entfärbung des Kammes u. s. w., die man in der in Rede stehenden Form von seuchenartigem Typhus wie in der wahren Cholera oder Pest der Hühner antrifft, die Diarrhoe viel seltener ist als in der anderen Form, und wenn sie vorhanden ist, dann sind die Kothmassen von gelblich weissem Aussehen, oder grünlich, oder sie sehen dem Eiereiweiss ähnlich. Der Durst ist sehr intensiv. Nicht selten ist das Athmen von einem heiseren Schrei begleitet, was von dem Vorhandensein eines Exsudats im Larynx abhängt, und auch nervöse convulsivische Erscheinungen sind nicht selten. Die Krankheit befällt auch nach Nosotti[1] den Truthahn, verschont im Gegentheil die Tauben und die Enten. Der Virus des exsudativen Typhus ist, wie Rivolta und Delprato hervorheben, noch nicht bestimmt worden; Perroncito fand weder Bakterien noch Vibrionen, sondern nur blassgefärbte Granulationen, die Brown'sche Bewegung zeigten. Longo[2] kam zu denselben Resultaten; ebenso Nosotti.

Bei Vergleichung der beiden Infectionsformen sieht man das, obwohl in den klinischen Symptomen nur eine geringe und zuweilen gar keine Differenz vorhanden ist, doch die seltenere Frequenz der Diarrhoe und der Umstand, dass die Diarrhoe im exsudativen Typhus nie oder fast nie blutig gefärbt ist, ferner der gewöhnlich raschere Verlauf der echten Cholera oder des ganz acuten Typhus, Thatsachen darstellen, welche unsere Beachtung verdienen und welche für die Diagnose, namentlich wenn es sich um eine grosse Zahl von inficirten Hühnern handelt, von Nutzen sein können; und wir wissen aus eigener Erfahrung, dass einfache Hühnerzüchter auf Grund obiger Umstände allein mit richtigem praktischen Blicke in einer gegebenen Seuche zu bestimmen vermögen, dass es sich nicht um Cholera handelt.

Vom pathal.-anat.-makroskopischen Standpunkte aus kann man allerdings ganz identisch erscheinenden Fällen begegnen; wenn man jedoch eine genügend grosse Zahl von Thieren, die in Folge der einen oder der anderen Krankheit zu Grunde gehen, zu untersuchen Gelegenheit hat, dann kann man in Fällen von exsudativem Typhus eine grössere Tendenz zur Bildung von fibrinösen Exsudaten namentlich in der Brust- und Bauchhöhle, ferner häufiger einen reichlichen Erguss im Pericardialsack, Alterationen der Pleura und der Lungen constatiren, während die Läsionen im Darmcanal in der grösseren Zahl der Fälle weniger diffus und intensiv sind als im sogenannten sehr acuten Typhus.

---

[1] I. Nosotti, *L'attuale epizoozia dominante nei polli.* Milano 1880.

[2] T. Longo, Osservazioni ed esperimenti intorno a due forme cliniche di tifo nei gallinacei e nei tacchini. *Med. veterin.*, 1880, p. 24, in Rivolta u. Delprato, p. 462.

Schliesslich ergiebt die bakteriologische Untersuchung des Blutes in der Cholera immer positive Resultate (Kitt, S. 54), während dieselbe im exsudativen Typhus negativ oder ganz unconstant und ungewiss ist.

Auch Perroncito weist in einer Arbeit vom Jahre 1894[1], die er gelegentlich einer anderen typhoiden Seuche in Galliate (Novara) veröffentlichte, in richtiger Weise auf die Differenz zwischen der Cholera der Hühner und einer anderen seuchenartigen Infection mit dem Charakter des exsudativen Typhus, hin.

Nach den ersten grundlegenden Arbeiten von Perroncito und Pasteur und nach der Publication des Handbuches von Rivolta und Delprato wurde eine lange Reihe von bedeutenden Arbeiten veröffentlicht, welche die biologischen und pathogenen Charaktere des Virus der Cholera der Hühner und anderer Hausvögel und halbwilder Vögel in besseres Licht gestellt haben. Es wäre interessant, hier jene Arbeiten zu discutiren, allein wegen der Schwierigkeit, dieselben hier alle im Originale zu erhalten und wegen der Kürze der Zeit könnte uns die eine oder die andere von ihnen entgehen. Deshalb wollen wir uns beschränken, die gütigen Leser dieser Arbeit darauf aufmerksam zu machen, dass die Mehrzahl jener Veröffentlichungen in der angeführten Arbeit von Kitt, über den Werth der präventiven Injectionen bei Infectionen der Thiere, und in der Abhandlung von O. Voges über die Bakterien der hämorrhagischen Septicämie[2] angegeben und genau analysirt wurden; dass ferner gute bibliographische Angaben auch in den Werken über Veterinärpathologie von Cadéac[3] und Brusasco und Boschetti[4] zu finden sind, und dass die wichtigeren Arbeiten auch in den bakteriologischen Handbüchern, welche, wie das von Flügge[5], von Lehmann und Neumann[6] u. s. w. sich einer allgemeinen Verbreitung erfreuen, angeführt sind.

Die Charaktere des Bacillus der Cholera der Hühner oder der Vogelpest, das sogenannte Bacterium avicidum von Kitt oder Bacillus

---

[1] E. Perroncito, Intorno ad una „epizoozia tifoide“ del pollame che non è il cholera dei gallinacei, palmipedi e colombi. *Giornale della R. Accad. di Med. di Torino.* 1894. Vol. XLII. p. 245.

[2] O. Voges, Kritische Studien und experimentelle Untersuchungen über die Bakterien der hämorrhagischen Septicämie und die durch sie bewirkten Krankheitsformen. *Diese Zeitschrift.* Bd. XXII. S. 149.

[3] C. Cadéac, *Pathologie interne des animaux domestiques.* Paris 1899. T. VI. p. 85.

[4] L. Brusasco und F. Boschetti, *Trattato di patologia medica comparata degli animali domestici e dell' uomo.* Torino 1901. p. 989.

[5] C. Flügge, *Die Mikroorganismen.* 3. Aufl. Theil II. S. 399.

[6] K. B. Lehmann und R. Neumann, *Atlas u. Grundriss der Bakteriologie.* 2. Aufl. S. 194.

cholerae gallinarum von Kruse sind heute Jedermann bekannt. Es hat derselbe eine Länge von 0·3 bis 1·5 μ, und die Form eines Stäbchens oder von Kokken oder von Diplokokken, ist unbeweglich, färbt sich namentlich an den Polen, lässt sich auf den gewöhnlichen Nährsubstraten leicht cultiviren; die Culturen desselben erzeugen die Cholera oder Pest, wenn sie gesunden Hühnern oder anderen Hausvögeln und wild lebenden Vögeln inoculirt werden, und sie vermögen auch bei Kaninchen eine hämorrhagische Septicämie hervorzurufen.

Es ist auch bekannt, dass sich der Bacillus der Septicämie der Kaninchen von Koch-Gaffky nicht wesentlich von jenem Mikroorganismus sich unterscheidet und dass noch viele andere Mikroorganismen zur zahlreichen Gruppe der Bakterien der hämorrhagischen Septicämie gehören und viele Aehnlichkeiten mit dem Bacillus der Hühnercholera zeigen. So z. B. der Bacillus der Pneumoenteritis der Schweine (deutsche Schweineseuche) von Löffler-Schütz, das Bacterium multocidum von Bollinger-Kitt, welches die hämorrhagische Septicämie hervorruft, die entweder in der Form von Exanthem, oder einer Pleuropneumonie oder Enteritis bei den Hirschen, beim Wildschwein, bei Rindern u. s. w. vorkommt; der Bacillus der Büffelseuche von Oreste und Armanni[1]; der Bacillus der Cholera der Perdix saxatilis von Karlinski[2]; der Bacillus, der infectiösen Enteritis der Hühner von E. Klein[3]; ein anderer Bacillus der von Lucet[4] bei der Dysenterie der Hühner und des Truthahnes beschrieben wurde; der Bacillus cholerae anatum von Cornil und Toupet[5]; der Bacillus, welcher von Lisi als specifisches Agens einer bei den entenartigen Vögeln vorkommenden septicämischen Infection beschrieben und in Carrara im Jahre 1896 beobachtet wurde[6]; der Bacillus der Gänse, der Enten und der Schwäne, welcher in Schwetzingen in Baden von Willach gesehen wurde[7]; der Bacillus der Septicämie bei den Schwänen,

[1] Oreste und Armanni, Étude et recherches sur le barbone des buffles. *Archives italiennes de Biologie.* 1887. T. IX. p. 41.

[2] Karlinski, Zur Kenntniss der Geflügelcholera. *Centralblatt für Bakteriologie.* 1890. Bd. VII. S. 335.

[3] Citirt in Flügge, a. a. O. S. 416.

[4] Lucet, Dysenterie épizootique des poules et des dindes. *Annales de l'Institut Pasteur.* 1891. p. 312.

[5] A. V. Cornil und Toupet, Sur une nouvelle maladie bacterienne du canard (cholera des canards). *C. R. Acad. de Sc.* T. CVI. p. 1747.

[6] G. Lisi, Infezione setticoemica in un branco di anatrini. *Il moderno zooiatro.* Anno VII. 1896. p. 415.

[7] Willach, Eine Cholera unter dem Wassergeflügel in Schwetzingen. *Deutsche thierärztliche Wochenschrift.* 1895. Nr. 51.

der in Milano von Fiorentini studirt wurde[1]; der der Cholera der Coscoraba candida des zoologischen Gartens in Antwerpen, welcher von Trétrop beobachtet worden ist[2]; der Bacillus cholerae columbarum von Leclainche[3]; der von Kern in Budapest in einer choleraartigen Seuche von kanarienartigen Vögeln beobachtete Bacillus[4]; der bei der Cholera der Papagaie von Nocard, von Palamidessi und Anderen gesehene Mikroorganismus[5], welcher wegen der leichten Uebertragbarkeit der Infection auch auf den Menschen von besonderer Wichtigkeit ist; schliesslich noch manche andere Mikroorganismen.

Zu derselben grossen Gruppe der Bakterien der hämorrhagischen Septicämie, mit dem Unterschiede jedoch, dass sie sich von den Coccobakterien der Cholera der Hühner wegen ihrer activen Bewegungsfähigkeit und wegen anderer biologischer Eigenschaften besser unterscheiden, gehören auch der Bacillus der Pneumoenteritis des schottischen Moorhuhns oder des Lagopus scoticus (grouse disease) von E. Klein[6], ferner der Bacillus der Septicämie der Fasane, der Bacillus phasiani septicus, desselben Autors[7]; der Bacillus der Pneumonie der Truthähne von Mac Fadjean[7]; der Bacillus der Septicämie der kanarienartigen Vögel von Rieck[7]; das Coccobacterium der virulenten Septicämie der Hühner, welches in der Provinz von Massa e Carrara von Lisi beobachtet worden ist[8]; ferner das Erythrobacterium, welches von Santori als Ursache einer seuchenartigen hämorrhagischen Septicämie bei den Hühnern in Rom gesehen wurde[9]; ferner der Bacillus der infectiösen Enteritis des Fasan von

---

[1] A. Fiorentini, Hämorrhagische Septicämie der Schwäne. *Centralblatt für Bakteriologie.* 1896. Bd. XIX. S. 932.

[2] E. Trétrop, La maladie des cygnes coscoroba. *Annales de l'Institut Pasteur.* 1900. T. XIV. p. 224

[3] E. Leclainche, Sur une nouvelle septicemie hemorragique „la maladie des palombes". *Ebenda.* 1894. T. VIII. p. 490.

[4] F. Kern, Eine neue infectiöse Krankheit der Kanarienvögel (Kanariencholera). *Deutsche Zeitschrift für Thiermedicin und vergl. Pathologie.* Bd. XXII. S. 171 ff.

[5] T. Palamidessi, Di una infezione nell' uomo trasmessa probabilmente da papagalli. *Il Policlinico.* Vol. II—M. p. 587.

[6] E. Klein, Ueber eine acute infectiöse Krankheit des schottischen Moorhuhns. *Centralblatt für Bakteriologie.* Bd. VI. S. 36 u. 589. — Bd. VII. S. 81. — Bd. IX. S. 47.

[7] Citirt in Flügge, a. a. O. S. 410.

[8] G. Lisi, Di una setticemia virulenta nei polli della provincia di Massa e Carrara. *La Clinica veter.* Anno 1895. p. 177.

[9] G. Santori, Su di una nuova forma di setticemia sviluppatasi in alcuni pollai di Roma, causata da un coccobatterio cromogeno (eritrobatterio). *Ann. d'Igiene sper.* Roma 1896. Vol. VI. Nuova serie. S. 157.

Fiorentini[1]; der von Valenti und Ferrari-Lelli[2] in diesem Laboratorium studirte Bacillus der Cholera der Tauben, ferner andere Bacillen, welche als Ursache von hämorrhagischen Septicämieen zuerst bei den Hühnern beobachtet worden sind und auf die wir im Folgenden noch zurückkehren werden; andere, welche als specifische Agentien ähnlicher Krankheitsformen wirken und bei anderen Thieren gefunden worden sind.

Es ist schliesslich bekannt, dass auch das Bacterium coli, wie Sanfelice[3] nachwies, ähnliche Seuchen bei den Tauben hervorrufen kann, dass die Staphylokokken von Charrin[4] und von Lucet[5] die Septicämieepidemie des Gründlings der Rhône und eine Art Osteomyelitis der Gänse erzeugen, und dass der Vibrio Metchnikowi oder Vibrio avicida von Gamaleja der jungen Hühner auch das Blut befällt.[6]

Von den wichtigen Thatsachen, welche aus den angeführten Arbeiten hervorgehen, heben wir, weil es von epidemiologischem Standpunkte aus interessant ist, hervor, dass den Differenzen in den morphologischen und biologischen Charakteren der isolirten Bakterien, welche zuweilen nur ganz unbedeutende sind, ein ganz verschiedener Charakter der Seuche entspricht. Es kommen nämlich Seuchen vor, die alle Hausvögel befallen, während in anderen bloss die Hühner leiden, und alle Schwimmfüssler und die Tauben frei bleiben, trotzdem sie mit den ersteren zusammenleben oder wenigstens in continuirlichem Contact mit denselben stehen. In gewissen Seuchen erkranken bloss die Tauben, in anderen bloss die Schwimmfüssler, in anderen leidet bloss eine bestimmte Art von Schwimmfüsslern, z. B. die Coscoroba, während die Gänse und die Enten der verschiedenen Arten, Schwäne, welche mit den erkrankten Thieren zusammenleben, immun bleiben; in anderen Seuchen erkranken bloss die jungen Enten, die ausgewachsenen nicht (Lisi). Es kommen auch Seuchen unter den Hühnern vor, gleichzeitig mit einer Pneumoenteritis bei den Schweinen oder gleichzeitig mit anderen septicämischen Formen ver-

---

[1] A. Fiorentini, Enterite infettiva dei fagiani. *Atti d. Soc. ital. d. Sc. nat.* 1896. Vol. XXXVI. — Auszug im *Centralblatt für Bakteriologie.* Bd. XX. S. 927.

[2] G. L. Valenti und F. Ferrari-Lelli, Osservazioni batteriologiche su una epizoozia di cosidetto colera dei piccioni. *Atti d. R. Accad. d. Sc. e Let. d. Modena.* Anno 1900. Ser. III. Vol. III. — Auszug in *Hygien. Rundschau.* XI. Jahrg. 1901. S. 438.

[3] F. Sanfelice, Eine Seuche bei Tauben durch B. coli verursacht. *Diese Zeitschrift.* 1895. Bd. XX. S. 23.

[4] Charrin, Epidémie chez les goujons. *Soc. de Biol.* 1893. — Auszug in *Hygien. Rundschau.* V. Jahrg. 1895. S. 65.

[5] A. Lucet, De l'ostéo-arthrite aiguë infectieuse des jeunes oies. *Annales de l'Institut Pasteur.* 1892. T. VI. p. 841.

[6] A. Besson, *Technique microbiologique.* Paris 1898. p. 487.

schiedener Haussäugethiere, und Luxusvögel können unter Umständen in gefärlicher Weise die Ausbreitung einer schweren und oft tödtlichen Infection auf den Menschen vermitteln.

Ausser den Arbeiten, welche schon angeführt wurden, verdienen hier noch andere ganz neue berücksichtigt zu werden, die theils von Italienern herstammen und sich auf Hühner von den uns nahe gelegenen Provinzen beziehen oder vom Auslande herrühren und gleichfalls auf Hühner Bezug haben, die als von unserem Lande herstammend angesehen wurden.

Im Jahre 1899 haben Mazza[1], Foà und Cesaris-Demel[2] in Piemont, Belfanti und Zenoni[3] in der Lombardei die Seuchen unter den Hühnern, welche allgemein als Cholera bezeichnet worden sind, studirt, und sie haben besondere bewegliche Bakterien, die auch anaërobisch lebten, unter einander in vielen Beziehungen ähnlich waren und zur Gruppe der der hämorrhagischen Septicämie eigenthümlichen Bakterien gehören, isolirt. Mit den Culturen dieser Bakterien vermochten jene Autoren die Krankheit bei gesunden Hühnern hervorzubringen.

Der von Mazza constatirte Mikroorganismus fand sich nur ausnahmsweise im Blute der erkrankten Thiere vor und veranlasste auch bei den Tauben oft eigenthümliche nervöse Symptome, ähnlich denjenigen, welche im Jahre 1877 von G. Saracco beobachtet worden sind, nur mit dem Unterschiede, dass diese letzteren längere Zeit andauerten. Derselbe Mikroorganismus war unschädlich für die Meerschweinchen und nur in geringerem Grade pathogen für Kaninchen.

Das Bacterium, welches von Foà und Cesaris-Demel isolirt worden ist, kam im Blute und im Safte verschiedener Organe vor und war krankheitserregend bei gesunden Hühnern nur bei Einführung in den Darmcanal; für die Maus, das Meerschweinchen und Kaninchen erwies es sich als unschädlich.

Das Bacterium von Belfanti und Zenoni entsprach dem von Mazza, nur war es von grösserer Virulenz. Diese beiden Autoren sind der Meinung, dass die von ihnen im Jahre 1899 studirte Seuche sehr ähnlich sei der typhösen Seuche, welche von Perroncito im Jahre 1893 bis 1894[4] studirt worden und verschieden von der wahren Cholera der Hühner ist. Auch

---

[1] C. Mazza, Ricerche batteriologiche intorno alla recente epizoozia dei polli. *Riv. d'Ig. e San. pubb.* Anno 1899. p. 460.

[2] P. Foà und A. Cesaris-Demel, Sulla recente epizoozia dei polli in vari paesi del Piemonte. *Giorn. d. R. Accad. d. Med. d. Torino.* Anno 1899. p. 258.

[3] S. Belfanti und C. Zenoni, Sulla recente epizoozia dei polli in Lombardia. *Ebenda.* Anno 1899. p. 538.

[4] A. a. O. *Ebenda.* 1894.

Mazza, Foà und Cesaris-Demel meinen, dass die von ihnen beobachtete Seuche von der Cholera der Hühner verschieden gewesen sei.

Abba[1] hat, gleichfalls im Jahre 1899, in einer der Königl. Akademie in Turin gemachten Mittheilung von einer Seuche bei Turin erwähnt, in der er einen Virus fand, welcher sowohl bei subcutaner Application als auch vom Magen aus tödtlich auf die Hühner wirkte, ohne dass in demselben der Bacillus der Cholera der Hühner hätte nachgewiesen werden können; die Culturen in Serum, Agar und Fleischbrühe, des Blutes vom Herzen und des Saftes von anderen blutreichen Organen blieben steril.

Brusaferro[2] hat eine Seuche beobachtet, die unter den Hühnern im Frühjahre 1900 in den Provinzen von Reggio und Parma entstand. Die Krankheit hat Tauben und Kaninchen ganz verschont und befiel bloss die Hühner; sie hatte den Charakter des Typhus mit convulsivischen nervösen Erscheinungen, mit Diarrhoe und Entleerung von gräulichen Kothmassen, Ausfluss aus dem Munde, Temperaturerhöhung im Beginne der Erkrankung bis zu 43° C., später nahm die Temperatur ab und fiel bis auf 35° C. in den letzten comatösen Stadien. Der Verlauf der Krankheit war äusserst acut.

Die Section ergab um die Pleuren herum gewöhnlich ein seröses Exsudat, die zuweilen serös-fibrinös oder serös hämorrhagisch war; die Lungen waren einmal normal, andere Male hyperämisch; fast immer ein Erguss im Pericardialsack. Das Blut war coagulirt und einmal waren Ekchymosen auf dem Herzen vorhanden. In der Bauchhöhle Enteritis, Hyperämie der serösen Membran, die Leber sehr brüchig und fettig degenerirt; auf der Oberfläche der Baucheingeweide Hämorrhagien und Blutcoagula, namentlich bei den Weibchen; im Centralnervensystem und in den Hüllen desselben konnten keine Altrationen nachgewiesen werden. Aus der Leber, der Milz und aus dem Exsudate im Pleurasacke (jedoch nie aus dem Blute!) isolirte Autor einen Mikroorganismus, der von dem der Cholera der Hühner nicht unterscheidbar ist. Die Beschreibung jedoch, welche Autor von diesem Mikroorganismus und von den Inoculationen desselben giebt, scheint uns unvollständig und wenig exact zu sein, und an demselben Fehler scheinen uns die Conclusionen zu leiden, zu denen Autor gekommen ist.

Im Jahre 1900 hat Pagliani[3], im Namen des Dr. Mazza, der Königl. Akademie für Medicin in Turin die Mittheilung gemacht, dass er

---

[1] *Giorn. R. Accad. d. Med. d. Torino.* Anno 1899. p. 182 u. 186.

[2] S. Brusaferro, Un' épizoozia dei polli nelle provincie di Parma e Reggio. *La Clin. veter.* 1901. Nr. 5, 6, 7.

[3] *Giorn. d. R. Accad. d. Med. d. Torino.* 1900. p. 571.

bei Fortsetzung seiner Untersuchungen über die typhusartige Seuche bei den Hühnern, unter 27 Fällen 22 Mal, den im vorigen Jahre beschriebenen Bacillus isolirt habe und in den anderen 5 Fällen den wahren Bacillus der Cholera der Hühner, und er schloss hieraus auf die Pluralität in der Aetiologie der Affection, welche in jener Periode die Hühner in der gegebenen Gegend befiel.

Abba[1] hat im Laufe dieses Jahres von zwei Hühnern, welche in einem Hühnerstalle in der Region der hügeligen Umgegend von Turin zu Grunde gingen, aus dem Blute in Reincultur ein für Hühner und Kaninchen pathogenes Coccobacterium isolirt, das dem classischen Bacillus der Cholera der Hühner identisch ist.

Jess[2] hat bei der Seuche, welche im April des laufenden Jahres während der Hühnerausstellung in Braunschweig theils unter den Symptomen der Cholera der Hühner, theils unter den Symptomen der Diphtheritis herrschte, aus dem Darme und aus dem Exsudate in der Rachenhöhle zwei Mikroorganismen isolirt; den einen derselben hielt er identisch mit der Bakterie der Cholera der Hühner, der zweite zeigte sich in Form von kleinen und zarten Stäbchen, welche den bei der Influenza des Menschen gefundenen Mikroorganismen ähnlich sahen. Bei isolirter Injection der einen der beiden Culturen gelang es Autor nicht die Krankheit hervorzurufen, während er sie bei gleichzeitiger Injection beider Bakterien zu erzeugen vermochte. Autor schliesst hieraus, dass es sich bei der Seuche in Braunschweig um eine gemischte Infection handelte, welche vom echten Cholerabacillus der Hühner, unter gleichzeitiger Mitwirkung der anderen noch unbekannten und dem bei der Influenza gefundenen Mikroorganismus ähnlichen Bakterien hervorgerufen wurde. Die Krankheit konnte nicht auf die Tauben übertragen werden, weder auf dem Wege des Darmcanals von der Mundhöhle aus, noch bei subcutaner oder intramusculärer und auch nicht bei directer Injection des inficirten Blutes in die Venen.

Centanni und Savonuzzi[3] haben Beobachtungen während einer Hühnerseuche gemacht, welche in jüngster Zeit, d. h. im Beginne des laufenden Jahres, in Ferrara herrschte und die sie peste aviaria nannten. Die klinischen Merkmale waren ungefähr dieselben, welche Rivolta bei der von ihm tifo essudativo genannten Erkrankung constatirte, mit frequenten neuroparalytischen Symptomen in der langsam verlaufenden

---

[1] *Giorn. d. R. Accad. d. Med. d. Torino.* 1901. p. 15.

[2] Jess, Die Braunschweiger Hühnerseuche. *Centralblatt für Bakteriologie.* 1901. Bd. XXIX. S. 755.

[3] E. Centanni und E. Savonuzzi, *La peste aviaria I e II comunicazione fatta all' Accademia delle Scienze mediche e naturali di ferrara.* 9. März u. 4. April 1901.

Form der Krankheit und mit gewöhnlich nicht reichlichen und auch nicht diarrhoeischen Defäcationen. Bei der Section fanden jene Autoren namentlich Pericarditis, Pleuritis mit Congestionen verschiedenen Grades in der Lunge, und auch mit Congestionen im Darmcanale, die jedoch oft nicht einen hohen Grad erreichten; nicht unhäufig fanden sie auch Peritonitis verschiedenen Grades und, wenn auch in weniger evidentem Maasse, Alterationen der Leber, der Milz und der Nieren. Bei der mikroskopischen Untersuchung des Blutes von 13 Hühnern erhielten Centanni und Savonuzzi constant negative Resultate, trotz der Applikation von verschiedenen und kräftig wirkenden Farbsubstanzen. Auch die aërobischen oder anaërobischen Culturen in Agar, in Fleischbrühe und in Gelatine ergaben immer nur negative Resultate. Im Gegentheile erkrankten gesunde Hühner, wenn ihnen durch subcutane Puncturen auch nur eine geringe Menge Blutes injicirt wurde, unter denselben Symptomen, welche die spontan inficirten Thiere zeigten, und starben im Verlauf von 30 bis 70 Stunden. Bei in Serien ausgeführter Inoculation von kleinen Quantitäten von Blut oder Serum, das inoculirten Thieren entnommen wurde, wiederholte sich bei den Hühnern die Krankheit, mit Abkürzung der Dauer derselben, und bei der Nekroskopie konnten die nämlichen Alterationen nachgewiesen werden, welche die spontan inficirten Hühner zeigten.

Centanni und Savonuzzi schlossen aus ihren Untersuchungen, dass die von ihnen studirte Hühnerseuche, obwohl gewisse klinische Symptome derselben denen der Cholera der Hühner identisch waren und die Seuche deshalb auch allgemein als Cholera aufgefasst wurde, weder als solche noch als eine Infection, in der mit unseren gegenwärtigen Mitteln irgend ein Virus nachweisbar wäre, angesehen werden könne. Es fehlte bei der Seuche auch die reichliche Menge von diarrhoeischen Fäcalmassen, welche ein klinisches Merkmal der Cholera ist, und auch bei der mikroskopischen Untersuchung erwies sich die Erkrankung des Darmcanals nicht prävalirend. Der Virus localisirte sich hauptsächlich in den serösen Membranen, und zwar gewöhnlich im Pericardium und in der Pleura. Die mikroskopische Prüfung des Blutes und anderer Flüssigkeiten, welche bei spontan afficirten oder künstlich inficirten Hühnern, direct oder nach Cultur des Materials vorgenommen wurde, ergab immer negative Resultate.

Der Virus ist, wie Centanni und Savonuzzi schliesslich sagen, in den Säften der in lebenskräftigem Zustande zu Grunde gehenden Hühnern enthalten, und eine Infection ist sowohl nach subcutaner Injection als auch vom Darmcanale aus möglich. Nicht nur das Blut und der in den Lungen enthaltene Saft sind virulent, sondern auch, und zwar selbst in kleinster Dosis, das ganz klare Serum, in welchem man mit Hülfe des Mikroskopes gar keine morphologischen Elemente nachzuweisen im Stande ist.

In einer zweiten Mittheilung haben Centanni und Savonuzzi nachgewiesen, dass eine Emulsion, in physiologischer Lösung, des Herzens, der Lungen, der Eingeweide, von Hühnern, welche spontan oder nach künstlicher Infection starben, nach Filtrirung durch Filterkerzen und Injection in der Dosis von 1 bis 11 ccm, bei gesunden Hühnern in 34 bis 46 Stunden den Tod und zwar unter denselben klinischen und pathol.-anatomischen Symptomen, welche auch die spontan inficirten Hühner zeigen, hervorrufe. Die mikroskopisch-bakteriologische Untersuchung der angewendeten Filter und auch der filtrirten Flüssigkeiten blieb immer negativ. Um ausschliessen zu können, dass die filtrirte Flüssigkeit bloss ein Toxin enthielt und dass der Tod bloss in Folge einer einfachen Vergiftung erfolgte, haben Centanni und Savonuzzi vom Blute der auf die erwähnte Weise inficirten Thiere und zwar 0.01 bis 0·02 ccm gesunden Hühnern injicirt, und diese gingen unter denselben klinischen und path.-anatomischen Symptomen, welche auch die auf natürlichem Wege inficirten Thiere zeigten, zu Grunde. Mittels anderer Experimente zeigten genannte Autoren, dass die Infection leicht erfolge durch Vermittelung der Kothmassen bei den subakuten Formen der Krankheit, wenn nämlich der Tod nach mehr als viertägiger Erkrankung eintritt; in den sehr akuten Fällen erwiesen sich die Kothmassen unschädlich; die Läuse schienen bei der Verbreitung der Krankheit nicht betheiligt zu sein; bei Austrocknung des Virus in einem halbfinsteren Raume, 5 Tage lang, verminderte sich bloss die Virulenz desselben und der Tod trat um einige Tage später ein; der Virus zeigt nur geringe Widerstandsfähigkeit höheren Temperaturen, ferner den gewöhnlichen desinficirenden Mitteln und der Fäulniss gegenüber. Ausserdem haben Centanni und Savonuzzi gefunden, dass der Virus auf die Kaninchen nur eine geringe schädliche Wirkung ausübt, insofern als kleine Dosen ohne Effect bleiben, während grosse Dosen des Virus wohl den Tod der Thiere verursachen, aber durch Intoxication, ohne dass dem Blute derselben pathogene Eigenschaften beigebracht würden; ferner haben jene Autoren gezeigt, dass ausser den Hühnern auch die Truthähne, die Enten und Gänse und auch die Pharaonshühner spontan zu Grunde gehen, und dass die Tauben, obwohl sie der spontanen Infection nicht zu unterliegen scheinen, eigenthümliche neuro-paralytische und convulsivische Erscheinungen, die den von Saracco und Mazza beobachteten ähnlich sahen, zeigten, wenn ihnen nicht zu kleine Quantitäten ($^1/_3$ ccm) des Blutes inficirter Hühner injicirt worden sind. Auch die Spatzen und Distelfinken zeigten sich ansteckungsfähig. Centanni und Savonuzzi schlossen hieraus mit Recht, dass eine Infection auch ganz unerwartet in einem Hühnerhof, der in einer von der Seuche ganz immunen Zone liegt, wo auch eine Importation von inficirten Thieren aus-

geschlossen werden muss, auftreten kann und zwar wenn mit den zufällig in den Hühnerhof fallenden Excrementen der Vögel gleichzeitig Krankheitskeime in denselben fallen.

In einer dritten Mittheilung hat Centanni[1] die Resultate von Beobachtungen veröffentlicht, die er zusammen mit Prampolini[1] machte, um die Wirkung der Inoculation des in Rede stehenden Virus auf die Tauben zu studiren. In diesen Thieren verläuft die Infection nach diesen Autoren in benigner Weise; sie ist bloss für die jungen Tauben gefährlich und zeigt eine specifische Tendenz, auf diejenigen Organe zu wirken, welche dem Gleichgewichtszustande des Körpers voranstehen.

Krauss[2] hat in der jüngsten Zeit eine Seuche beschrieben, welche sich bei von Italien aus importirten Hühnern in einem Hühnerhofe in Budapest abspielte, und in welcher eine Mortalität von ungefähr 60 Procent beobachtet wurde. Die Hühner hörten in ganz unerwarteter Weise zu fressen auf, machten keine Bewegungen mehr, sondern blieben unbeweglich an derselben Stelle stehen, wurden somnolent; plötzlich bildete sich unter den Augenlidern ein Oedem aus, es floss aus der Augenhöhle eine eitrig-gelbe Flüssigkeit, so dass bei manchen die Lider zusammenklebten; zu gleicher Zeit traten krampfartige Convulsionen des Kopfes und des Nackens auf, ähnlich denjenigen, auf welche oben hingedeutet wurde, und in diesem Stadium der Krankheit gingen die Thiere in kürzester Zeit zu Grunde. Während der Krankheit war Obstipation vorhanden oder der Stuhlgang war normal. Bei der anatomischen Untersuchung fand Autor pralle Injection der Venen und Hyperämie sämmtlicher Organe; die Leber war ziemlich vergrössert, das Herz war mit Blutgerinnseln gefüllt, sonst zeigte es aber, wie auch die Lungen, keine Anomalien; auch die Eingeweide boten nichts Abnormes dar. Das Gehirn war stark hyperämisch, die Convexität desselben deckte eine dicke klebrige Flüssigkeit, und seine Consistenz war teigartig. Von dem Blute der Venen und des Herzens und aus dem Exsudate, welches in der Schädelhöhle vorhanden war, isolirte Autor eine Mikroorganismus, der alle Charaktere des Staphylococcus pyog. alb. hatte. Die Inoculationen mit solchen Culturen, welche bei den Hühnern, die spontan nicht erkrankten, gemacht wurde, ergaben negative Resultate. Autor behielt sich übrigens vor, noch weitere Experimente an jungen Hühnern zu machen und die Resultate derselben mitzutheilen.

---

[1] Centanni und Prampolini, Sopra una singolare localizzazione del virus della peste aviaria nei piccioni. *Gazzetta d. Ospedali.* 1901. No. 87.

[2] A. Krauss, Ueber eine bisher nicht beschriebene Hühnerepizootie. *Centralblatt für Bakteriologie.* 1901. Bd. XXIX. S. 980.

Die Prüfung dieser Arbeiten bestärkt uns in der schon früher angedeuteten Annahme, dass die Tendenz gewisser Autoren über Veterinär-Pathologie die verschiedenen Formen der hämorrhagischen Septicämie der Vögel, welche gewöhnlich mit dem Namen von typhösen Krankheiten oder Cholera oder Pest der Vögel bezeichnet werden, vom klinischen, pathologisch-anatomischen und ätiologischen Standpunkte aus als eine einzige Krankheitsform aufzufassen, leicht zu einer Confusion der Ideen führen kann. Man muss allerdings vorsichtig in der Beurtheilung der Bedeutung der in Rede stehenden Infectionen vorgehen, um dem Irrthume zu entgehen, eine Krankheit, die nur eine Varietät einer und derselben Infection darstellt und durch Modificationen der Virulenz eines und desselben Virus erklärt werden kann, als eine neue Krankheitsform zu betrachten, allein auch der Irrthum im entgegengesetzten Sinne muss vermieden werden.

Die Classificationen von Lignières[1] bezw. seine sog. Pasteurellosis umgreifen unter dem Begriffe des Pasteurellosis aviaria bloss die eigentliche Cholera der Hühner, die seuchenartige Infection nämlich, welche von den unbeweglichen Coccobakterien von Pasteur abhängen; es wären bei dieser Classification demnach viele der typhusartigen Seuchen der Hühner ausgeschlossen und auch alle diejenigen, welche von mit activer Bewegungsfähigkeit ausgezeichneten Bakterien oder von einem noch nicht genau bekannten Virus abhängen. Man mus deshalb beim Studium der seuchenartigen typhösen Erkrankungen der Hühner, bezw. bei der Classification derselben, zur grossen Gruppe der hämorrhagischen Septicämieen Zuflucht nehmen, bezüglich derer Voges schon im Jahre 1896 in seinem oben citirten wichtigen Werke[2] sagte, dass die einzig mögliche Eintheilung die in zwei Untergruppen wäre, von denen die eine die Infectionen, welche von nicht mit activer Bewegungsfähigkeit ausgestatteten Bakterien abhängen, in sich begreife, die andere diejenigen Infectionen, welche durch Bakterien bewirkt werden, die mit activer Bewegungsfähigkeit ausgestattet sind. Uns scheint, dass das Kriterium, welches Voges bei der Classification der Infectionen der Hühner leitete, auch heute noch annehmbar sei; dass aber ausserdem, wenigstens zum Theile, auch die von Rivolta und Delprato aufgestellten Eintheilungen, die hauptsächlich auf klinischer und anatomischer Basis beruhen, von Nutzen sein können und dass auch die nach der Arbeit von Voges gemachten Studien und Vorschläge zur Classification in gehöriger Weise berücksichtigt werden sollten. Es darf jedoch nicht vergessen werden, dass die heutzutage möglichen Classificationen

[1] Lignières, Contribution à l'étude et à la classification des septicémies hemorragiques. *Recueil de Méd. vétér.* 1900. T. VII. p. 329.
[2] A. a. O. S. 194.

bloss einen provisorischen Charakter haben können, da die Studien der in Rede stehenden Seuchen noch in einem Initialstadium sich befinden, nämlich in dem Stadium der Sammlung des Materials; viele der schon bekannten Thatsachen bedürfen noch, obwohl sie schon einen gewissen Werth besitzen, einer nachträglichen Bearbeitung, ehe sie für eine weitere Verwendung vollständig reif erklärt werden können.

Im Frühjahre des laufenden Jahres entstand in einigen Gemeinden der Provinz von Modena, namentlich aber in der Ebene, welche an das Gebiet von Mantua und von Ferrara grenzt, eine typhoide Seuche unter den Hühnern und Truthähnen, die andere Hausthiere, die Tauben mit inbegriffen, verschonte, eine grosse Mortalität verursachte, ohne jedoch die inficirten Hühnerhöfe immer vollständig zu Grunde zu richten. Es war nicht möglich, die epidemiologische Ursache der Krankheit festzustellen, weil, als wir von derselben Kenntniss nahmen, schon mehrere Infectionsherde vorhanden waren; es scheint jedoch, dass an der Entstehung derselben die Einführung von Geflügel aus den inficirt gewesenen Provinzen von Mantua und Ferrara in die Märkte von Carpi und von Modena bedeutenden Antheil gehabt habe.

Die Seuche herrschte namentlich im Monate Mai und schien gegen Ende Juni aufgehört zu haben. Die Ausbreitung derselben, auch in den am meisten befallenen Zonen, ging sehr unregelmässig von statten; d. h. es konnte keine continuirliche Reihe oder Kette von Seucheherden nachgewiesen werden, sondern man gewahrte hie und da in Gemeinden, welche oft von ausgedehnten immun gebliebenen Territorien getrennt waren, eine mehr oder weniger grosse Zahl von inficirten Hühnerhöfen, und auch in einer und derselben Gemeinde befanden sich die inficirten Hühnerhöfe nicht immer in an einander stossenden Gütern, sondern es waren diese nicht selten durch immun gebliebene Territorien getrennt.

Klinische Daten. Obwohl die von der Seuche befallenen Thiere immer gewisse Symptome zeigten, die allen gemeinsam waren, so ist doch das klinische Bild, in Folge der Prävalenz einiger Merkmale, bei sorgfältiger Beobachtung der Entwickelung der Krankheit, nicht immer ein und dasselbe gewesen, so dass man nach der Frequenz der einen oder der anderen Symptome folgende Formen unterscheiden konnte: eine eigentliche typhoide, die im Wesentlichen durch grosse Prostration, die fast ohne Ausnahme bis zum Tode stetig zunahm, ausgezeichnet war; eine nervöse Form, die unter paralytischen und convulsivischen Erscheinungen verlief; eine enteritische, welche sich durch reichliche serös-mucöse Diarrhöe charakterisirte, aber ohne das im Beginne der

Krankheit eine sehr bemerkenswerthe Schwäche vorhanden gewesen wäre; eine diphteroide Form, die aber sehr selten auftrat, wobei ein reichliches Exsudat in der Nasenrachenhöhle erkennbar und das Athmen von einem eigenthümlichen Seufzen begleitet war.

Der Verlauf der Krankheit war bald sehr acut, bald acut, im ersteren Falle dauerte die Krankheit 12 bis 24 Stunden, im zweiten 2 bis 4 Tage. Nie haben wir Fälle beobachtet, in denen die Erkrankung einen kürzeren oder langsameren Verlauf gehabt hätte.

Die eigentliche typhöse Form. Die Thiere wurden bei dieser Form somnolent, verkrochen sich und hielten den Kopf gebeugt, die Federn waren jedoch gewöhnlich nicht zerzaust, die Flügel nicht hängend, Kamm- und Kehllappen jedoch rötheten sich und wurden violett. Wenn man die Thiere zum Gehen zwang, dann zeigte sich der Gang unregelmässig, verlangsamt. Sie nahmen noch etwas Nahrung zu sich und tranken häufig. In einem gewissen Momente konnten die Thiere nicht mehr gehen, die Schwäche derselben nahm continuirlich zu und sie verfielen in einen comatösen Zustand; in der Agonie traten nicht selten toxische Convulsionen auf. Gewöhnlich fehlte eine Diarrhoe; wenn sie aber vorhanden war, dann sind die Kothmassen sehr flüssig gewesen und schmutzig grau oder grünlich-gelb. Die Temperatur stieg gewöhnlich ungefähr um einen halben Grad, seltener um 1° C., sie variirte also von der bei unseren gesunden Hühnern im Mittel constatirbaren Temperatur von 42° bis zu 42·8° bis 43° C.; im comatösen Stadium sank sie bis auf 36° und auch weniger herab. Nach dem Tode nahm die Temperatur nicht zu. Die in Rede stehende Krankheitsform zeigte entweder einen acuten oder sehr acuten Verlauf.

Enteritische Form. Die ersten Symptome bei dieser Form zeigten sich in den Kothmassen; diese wurden sehr flüssig, serös-schleimig und sahen oft dem Hühnereiweiss ähnlich; oder sie waren schmutzig graulich entfärbt oder grünlich-gelb. Die Thiere wurden dann in progressiver Weise schwächer und schwächer bis schliesslich nach 36 Stunden bis 3 Tagen der Tod eintrat. Diese Form wurde häufiger bei den Truthähnen als bei den Hühnern beobachtet.

Nervöse Form. Zuweilen war bei den erkrankten Hühnern schon im Beginne Parese oder Paralyse der hinteren Extremitäten vorhanden, weshalb sie nicht zu stehen vermochten; Kopf und Hals zeigten oft rotatorische Bewegungen, die denjenigen ähnlich waren, welche man früher Läsionen des einen oder des anderen halbkreisförmigen horizontalen Canals zuschrieb; diese Bewegungen erfolgten auch, wenn in der Umgebung der Thiere Ruhe herrschte. Andere Male sah man, dass die Thiere den Kopf zwischen

den hinteren Extremitäten versteckten, den Schnabel und auch die Schädeldecke gegen die Erde stützten und in contrahirtem Zustande in dieser Position verharrten; dann schien es, als wenn sie sich anstrengen würden, den Kopf in die Höhe zu heben, indem sie die Flügel ausbreiteten, und als wenn sie durch Hebung dieser letzteren sich vorwärts bewegen bezw. einen Sprung machen wollten. Zuweilen, wenn nämlich die Kräftezustände der hinteren Extremitäten es noh erlaubten, sprangen die Thiere in die Höhe und schrieen laut auf, als wenn sie von irgend einem anderen Thiere ergriffen oder verfolgt worden wären, allein sie stiessen, weil sie vielleicht auch im Sehvermögen litten, gegen irgend einen Gegenstand an, der ihnen im Wege stand, und fielen; sie versuchten dann wieder aufzustehen, fielen jedoch wieder zur Erde und wiederholten diese Versuche mehrere Stunden hindurch; dann fielen sie erschöpft zur Erde, nur der Kopf und der Hals machten noch rotatorische Bewegungen und die Thiere starben schliesslich in 2 bis 4 Tagen nach Beginn der Erkrankung. Im Ganzen ist die nervöse Symptomenreihe, welche die Thiere darboten, jener Symptomenreihe vergleichbar, welche bei Läsionen der Gehirn- oder Kleinhirnschenkel oder besser des Tractus cerebelloolivaris beobachtet werden können.

Diphtheroide Form. In einer gewissen Zahl von Fällen bildet sich, gleichzeitig mit einer allgemeinen Prostration der Kräfte, ohne Vorhandensein einer Diarrhoe, ein schleimig-fibrinöses Exsudat im hinteren Theile der Mundhöhle; in der Nasen- und Rachenhöhle; die Schleimhaut an diesen Orten ist hyperämisch, violett, geschwollen; die Respiration geht noch von statten, obwohl auch die Glottis ödematös infiltrirt ist; die Thiere schreien in eigenthümlicher Weise acut und kreischend auf. Diese Symptome werden von einer allgemeinen Prostration begleitet, die Anfangs sich bloss in einer Schwäche, später durch Paralyse der hinteren Extremitäten kundgiebt. Aus der Mundhöhle fliesst eine dichte, fadenziehende, schmutzig weisse Flüssigkeit, welche epitheliale Elemente der ersten Respirationswege und Blutkörperchen enthält. Bei Compression der Nasenöffnungen fliesst eine schleimig-fibrinöse schmutzig weisse oder gelbliche Flüssigkeit aus der Nasenhöhle.

Die Conjunctiva nimmt an dem entzündlichen Processe theil und die Conjunctivalgewölbe erscheinen violett gefärbt und katarrhalisch entzündet, die ödematösen Lider sind zuweilen in Folge des Katarrhs verklebt. Der Tod tritt nach einem gewöhnlich sehr acuten Verlauf der Krankheit ein.

Unter mehr als 200 kranken Hühnern haben wir ungefähr in 65 Proc. der Fälle die rein typhoide Form angetroffen, in 15 Proc. die enteritische, in 12 Procent die nervöse und in 8 Procent die diphtheroide Form.

Anatomische Läsionen.

Kamm und Kehllappen sind cyanotisch von intensiv violetter Färbung, an den Rändern fast schwarz; oft ist auch die Haut in der Abdominalgegend und zuweilen auch die Gegend des Kiels auf einer langen Strecke violett entfärbt; die Röthung erstreckt sich zuweilen noch auf andere Gegenden, namentlich auf den Hals und in gewissen Fällen auf die ganze oder fast auf die ganze Hautoberfläche. Die Haut löst sich mit grosser Leichtigkeit ab und lässt sich, wegen des constant ödematösen Zustandes des subcutanen Bindegewebes auch sehr leicht abpräpariren; das Oedem ist in geringem Grade auf den ganzen Körper verbreitet, an der Halsbasis jedoch, in der Gegend des Kropfes und auch an den Seitentheilen des Bauches ist es in einigen Fällen stärker und erreicht auch eine Dicke von 5 bis 8^{mm}. Der allgemeine Ernährungszustand ist normal oder nur in geringem Grade modificirt. Die Muskeln sind gewöhnlich von normaler Färbung und lassen sich leicht von einander und in Bündel isoliren, weil auch sie leicht ödematös sind; makroskopisch kann man an ihnen weder Hämorrhagieen noch andere wesentliche Alterationen nachweisen. Die Gelenke erscheinen normal.

Bauchhöhle. Constant ist eine entzündliche Veränderung des visceralen und parietalen Bauchfelles vorhanden, die in einer einfachen Hyperämie oder auch in einer wahren Entzündung besteht mit reichlichem serös-fibrinösem oder fibrinösem Exsudate; die Oberfläche des parietalen Bauchfelles ist gewöhnlich perlmutterartig glänzend und lässt hie und da hämorrhagische Flecke erkennen; von derselben Farbe ist oft auch die äussere Oberfläche des Darmcanals, namentlich in denjenigen Fällen, in welchem das Exsudat reichlich ist. Auffallend ist aber hauptsächlich das Aussehen des Duodenums, das immer in congestionirtem Zustande und oft auch in abnormer Weise ausgedehnt ist; bei der Section sieht man, dass dasselbe von einer dichten eidottergelben, zuweilen mit Gas gemischten Flüssigkeit erfüllt ist, an Longitudinalschnitten zeigt sich die Schleimhaut stark geschwollen, an mehreren Punkten desquamirt und nicht unselten sieht man an denselben auch hämorrhagische Flecke. Auch das Pankreas betheiligt sich an dem entzündlichen Processe; es ist dieses Organ in erheblichem Grade geröthet und zeigt zuweilen starke Hämorrhagieen. Auch am Muskelmagen und zwar an der vorderen Fläche sind oft Hämorrhagieen vorhanden, welche nicht selten auf den Vormagen übergreifen; der dem Duodenum folgende Theil des Dünndarms nimmt, wenn auch meistens in geringerem Grade, an der Entzündung des ersteren Theil, und die Schleimhaut desselben ist congestionirt, geschwollen, bloss entsprechend den

Peyer'schen Plaques oder auch in der ganzen Ausdehnung; Hämorrhagieen konnten wir jedoch hier nicht nachweisen. Die beiden Blinddärme und das Rectum sind in gewissen Fällen gleichfalls entzündet und zuweilen erscheint auch die Cloake congestionirt. Die Leber ist zuweilen von normalem Aussehen und von gewöhnlicher Grösse, aber ausserordentlich morsch; in den meisten Fällen jedoch ist sie trüb geschwollen und zeigt die Anfänge einer fettigen Degeneration; bei der Section erscheint sie von gelblicher Farbe und von geringer Consistenz mit zahlreichen kleinen hämorrhagischen Infarkten; oft treten die hämorrhagischen Herde, welche auch an der äusseren Oberfläche zahlreich sind, durch ihre tief rothe Farbe auf dem gelblichen Grunde der Lebersubstanz deutlich hervor. Auf der Glisson'schen Kapsel sind oft dicke Streifen eines fibrinösen Exsudats vorhanden. Die Gallenblase ist immer von tief grün gefärbter Galle erfüllt. Die Milz ist congestionirt und von dunkelrother Farbe; ihre Kapsel, welche mit perlmutterartig glänzenden Flecken besetzt erscheint und hämorrhagische Punkte durchscheinen lässt, kann mit Leichtigkeit abgezogen werden; das Parenchym des Organs ist sehr erweicht. Die Nieren und die Nebennieren sind gleichfalls in einem congestionirten Zustande; ebenso in vielen Fällen die Hoden und die Eierstöcke, und in letzteren sind zuweilen starke Hämorrhagieen nachweisbar. Das Blut in den Eingeweiden der Bauchhöhle ist flüssig und von braunrother Farbe. Zwischen den verschiedenen Eingeweiden und den Falten des Netzes und des Mesenteriums sind oft dicke Fäden und Brocken eines fibrinösen Exsudats vorhanden. Im Becken ist ungefähr in der Hälfte aller Fälle ein mit Fibrinflocken untermischter seröser Erguss, welcher zuweilen die ganze oder fast die ganze Cavität unter dem Omentum erfüllt, constatirbar.

Thoraxhöhle. Im vorderen Mediastinum und im Bindegewebe, welches die grossen Gefässe umgiebt, sind kleine Hämorrhagieen vorhanden. Der Pericardialsack ist meistens ausgedehnt und die Oberfläche perlmutterartig glänzend, auf dem Durchschnitt erscheint er verdickt, enthält eine verschiedene, gewöhnlich grosse Quantität (Kaffeelöffel voll und auch mehr) einer fibrinös-serösen citronengelben Flüssigkeit, die an der Luft schnell coagulirt; auf dem parietalen Blatte, und zwar sowohl auf der vorderen wie auch auf der hinteren Fläche des Herzmuskels, sieht man zuweilen mehr oder weniger zahlreiche Petechien, und namentlich unter dem Epicardium entsprechend dem Septum interventriculare und entsprechend der Vorhof-Ventrikelgrenze sind Petechien nachweisbar. Das rechte Herz ist erweitert; das Blut in demselben ist immer flüssig und dunkel, so oft die Autopsie nicht nach längerer Zeit als 6 oder 7 Stunden nach dem Tode vorgenommen wird; wenn die Section später erfolgt, dann

erscheint das Blut coagulirt in grossen schwarzen Klumpen; an der Luft coagulirt es rasch. Auch das Endocardium ist etwas perlmutterartig glänzend und zuweilen sind auch unter demselben kleine Petechien zu sehen. Die Musculatur ist weniger consistent und zäh, sondern schlaff, brüchig und von blasser Farbe und zuweilen mit kleinen hämorrhagischen Infarcten besäet.

Die Pleura ist in der Regel von fibrinösen Schwarten besetzt, durch welche die Lungen fest mit der Thoraxwand verwachsen sind. Die Lungen sind immer congestionirt, auf dem Durchschnitte ödematös, und nicht selten zeigen sie die Zeichen einer serös-hämorrhagischen Entzündung; zuweilen ist eine echte lobäre Entzündung mit rother Hepatisation vorhanden.

Larynx und Pharynx sind in einer beschränkten Zahl von Fällen congestionirt und ödematös, und von einem schleimigen oder schleimig-fibrinösen Exsudate überzogen; an auf den Nasenmuskeln senkrechten Durchschnitten sieht man in derartigen Fällen, dass die Schleimheit der Nasenhöhle sich gleichfalls in einem congestionirten Zustande befindet und von einem Exsudate überzogen ist, das dem im Larynx und im Pharynx befindlichen gleicht. Auch die Bindehaut, entsprechend den Gewölben, erscheint congestionirt.

In der Schädelhöhle und im Wirbelcanale sind zuweilen unter der Dura mater Hämorrhagieen zu sehen, die Pia mater ist immer mehr oder weniger congestionirt, und es finden sich auch kleine Hämorrhagieen unter den Meningen; wir konnten jedoch nie jene fibrinösen Coagula nachweisen, welche von Perroncito[1] beobachtet worden sind, wahrscheinlich wegen des rascheren Verlaufes der in unseren Fällen statthatte. Die Substanz des Gehirns, des Kleinhirns und des Rückenmarks ist immer ödematös und zuweilen sind kleine Hämorrhagieen in der weissen und in der grauen Substanz vorhanden.

Bei der summarischen Beschreibung haben wir, obwohl derselben die am häufigsten vorkommende klinische Form zu Grunde gelegt wurde, keine Unterscheidung der nekroskopischen Befunde im Verhältnisse zu den einzelnen klinischen Formen der Krankheit gemacht. Dies rührt daher, dass die Differenz nur eine graduelle ist. So z. B. entsprechen gewöhnlich der enteritischen Form anatomisch grössere Läsionen im Darmcanale; bei der nervösen Form hingegen manifestiren sich mit grösserer

[1] A. a. O. S. 246.

Evidenz Alterationen im Nervensysteme; die diphtheroide Form zeichnet sich durch Alterationen in der Nasen-Rachenhöhle, im Larynx und oft auch in den Lungen aus. Aber in allen Fällen waren die Hauptmerkmale gemeinsam, nämlich mehr oder weniger hochgradige Läsionen in Folge von Enteritis und Peritonitis, Pleuritis mit Congestion der Lungen, Hyperämie der Gehirnhäute mit Gehirnödem. Bemerkenswerth ist, dass in keinem Falle die exsudative Pericarditis fehlte. Aus diesem Grunde, d. h. wegen des constanten Vorkommens dieser Alteration könnte die Krankheit auch Pericarditis epizootica genannt werden. Da aber diese Benennung nicht den verschiedenen Formen der nachweisbaren Läsionen, welche denjenigen der septicämisch-hämorrhagischen Infectionen entsprechen, proportional, und da die Einführung eines neuen Namens von keinem Nutzen wäre und da schliesslich die in Rede stehende Krankheit ihrem Charakter nach dem seuchenartigen Typhus bezw. dem exsudativen Typhus, der von Perroncito und von Rivolta so meisterhaft beschrieben wurde, entsprach, so kann wohl zur Bezeichnung derselben der alte Name belassen werden.

Mikroskopische Prüfung.

Blut. Die Untersuchung des dem Kamme der inficirten Thiere entnommenen frischen Blutes, bei vorgeschrittener Krankheit und im Stadium der Agonie, mit Apocrom. Zeiss $2\cdot0^{mm}$, Apert. $1\cdot40$, war bezüglich der Bakterien und thierischer Parasiten immer negativ. Negativ fiel auch die Untersuchung des in absolutem Alkohol, in Alkohol + Aether, in Formaldehyd, in Osmiumsäure u. s. w. fixirten Blutes, obwohl hierbei auch die verschiedensten Färbemittel und zwar auch jene intensiv wirkenden, welche zur Coloration der Geisseln dienen und auch der jüngstens von Radziewsky[1] zur Färbung der gestorbenen Bakterien anempfohlene Farbstoff in Anwendung kamen. Nicht besser waren, trotz der vielfachen Wiederholungen, die Erfolge, welche unsere Versuche zur Färbung der thierischen Parasiten hatten, d. h. die Färbung mit boraxhaltigem Methylenblau[2], oder nach der von Koch modificirten Methode von Romanowsky.[3] Negativ fiel auch die Untersuchung des Blutes aus, welches mit allen

---

[1] Radziewsky, Untersuchungen zur Theorie der bakteriellen Infection. *Diese Zeitschrift.* Bd. XXXVII. S. 12 u. 13.

[2] B. Gosio, La malaria di Grosseto nell' anno 1899. *Il Policlinico.* 1900. Vol. VII-M.

[3] Diese Methode wurde uns in freundl. Weise von Hrn. Obersten Dr. C. Sforza, Director des Militärspitals in Bologna, mitgetheilt.

Cautelen dem Herzen und verschiedenen anderen Organen, in der Agonie oder unmittelbar nach dem Tode des Thieres entnommen wurde.

Es ist von grosser Wichtigkeit, die Blutuntersuchung unter diesen Bedingungen vorzunehmen, denn wenn dieselbe auch nur wenige Stunden nach dem Tode verzögert wird, ein Coccobacterium, welches in grosser Menge im Darmcanal der Hühner, welche in Folge der in Rede stehenden Krankheit sterben, vorkommt, von der Temperatur im Sommer unterstützt, nach dem Tode das Blut und sodann auch verschiedene Organe befallen kann. Selbstverständlich dürfen bei der Untersuchung des frischen Blutes der Organe die normaler Weise im Blute vorkommenden Fett- oder Eiweisskörnchen, welche durch den Zerfall der Elemente desselben, namentlich aber der Blutplättchen und der weissen Blutkörperchen oder auch der hämatopoëtischen Organe entstehen, nicht mit Mikroorganismen verwechselt werden. Die Zahl derartiger Granulationen kann, wie bekannt, unter pathologischen Verhältnissen, namentlich aber bei acuten Infectionen, wie die in Rede stehende, in grosser Menge vorkommen. Die Natur derselben kann aber durch die Behandlung mit fettlösenden Mitteln, falls es sich um Fett handelt, und durch die Anwendung von Essigsäure und Kalihydrat, wenn es sich um Eiweisskörnchen handelt, leicht festgestellt werden.

Auch die Untersuchung von Schnitten aus der Leber und Milz, die in Alkohol erhärtet und nach Weigert gefärbt wurden, liess, obwohl das Anilin-Gentianaviolett, das im Darmcanal der inficirten Hühner vorkommende Coccobacterium in ausgezeichneter Weise färbt, gar keine Bakterie erkennen und noch weniger jene Massen in den Gefässen, welche von Marchiafava und Celli[1] bei der echten Cholera der Hühner beschrieben worden sind; auch an den Stellen der Schnitte, welche durch hämorrhagische Infarcte gingen, konnten keine Mikroorganismen nachgewiesen werden.

Das Exsudat in der Nasen-Rachenhöhle. Es ist dasselbe entweder mucös oder mucös-fibrinös oder schleimig-eiterig, immer klebrig, fadenziehend und zuweilen mit Blut untermischt. Es besteht aus Schleim, enthält zahlreiche Epithelien aus der Mund-, Nasen- und Rachenhöhle, Fibrinfäden und fast immer auch zahlreiche cylindrische Wimperzellen aus der Luftröhre. Das Exsudat enthält ausserdem eine mehr oder weniger grosse Zahl von gut conservirten Blutkörperchen, Nahrungsreste und zahlreiche Bakterien. Unter diesen letzteren prävalirt nicht unselten dasselbe

---

[1] E. Marchiafava und A. Celli, Una epizoozia di colera dei polli nella campagna di Roma. *Bullett. d. commiss. spec. d'Ig. d. Municipio di Roma.* 1888. p. 352.

Coccobacterium, welches auch im Darmcanal vorkommt und von dem wir noch weiter unten sprechen werden; jenes Körperchen von Stäbchenform jedoch, welches dem Bacillus der Influenza beim Menschen ähnlich ist und von Jess in der Seuche von Braunschweig angetroffen wurde, konnten wir trotz der wiederholten Untersuchungen nicht nachweisen.

Erste Portion der Speiseröhre. Hier war nichts Bemerkenswerthes constatirbar

Kropf. Er enhält fast immer erweichte und macerirte Nahrungsmittel, bietet aber sonst vom mikroskopischen Standpunkte aus nichts von Bedeutung; man sieht zahlreiche Fermente und Bakterien, eine grosse Quantität von mehr oder weniger veränderten Stärkekörnchen; auch hier kommt die schon erwähnte Form von Cocco- oder Diplococcobacterium in reichlicher Menge vor.

Zweite Portion der Speiseröhre. Diese bot gleichfalls nichts Besonderes dar.

Vormagen. Enthält wenige Nahrungsreste und Epithelzellen; die Schleimhaut desselben ist geschwollen.

Muskelmagen. Enthält Nahrungsreste, die zum Theile mit Galle vermengt sind.

Darm. Der Inhalt der Duodenumschlinge ist eigelb und besteht, abgesehen von den Nahrungsresten, aus einer ausserordentlich grossen Zahl von Epithelzellen und nicht selten sind in demselben auch Blutelemente nachzuweisen. Der Inhalt des Jejunum und Ileum unterscheidet sich nur wenig von dem des Duodenums. Unter den zahlreichen Bakterien, welche im grossen Dünndarme vorkommen, ist das erwähnte Coccobacterium vorherrschend und zuweilen fast in reiner Cultur vorhanden. In den Blinddärmen und im Mastdarm findet man nebst vielen Epithelresten und einigen Blutkörperchen zahlreiche Bakterien, Vibrionen, Spirillen und einige Formen von Paramecium.

Gallenblase. Galle immer reichlich, flüssig, von intensiv grüner Farbe, in geringem Grade schleimhaltig, enthält Büschel von intensiv grün gefärbten Gallensäurekrystallen und einige wenige Krystalle, die dem Cholestearin gleichen; Parasiten sind nicht nachweisbar.

Peritonealexsudat. Dieses ist flüssig, citronenfarbig mit verschiedener Quantität von mehr oder weniger alterirten Blutkörperchen, Fragmenten von Endothelialzellen, Fetttröpfchen und fibrinösen Fäden; wenn die Autopsie längere Zeit nach dem Tode ausgeführt wird, dann sieht man oft kleine Coccobakterien, welche den im Darmcanal vorkommenden ähnlich sehen; sonst sind keine Mikroorganismen nachweisbar und das Exsudat bleibt bei Culturversuchen steril.

Pericardialexsudat. Es enthält zahlreichere Blutkörperchen und alterirte Endothelzellen, sehr kleine Fetttröpfchen und albuminoide Granulationen. Die rothen Blutkörperchen erscheinen noch gut conservirt; Bakterien konnten nie nachgewiesen werden.

Exsudat in der Pleura. Die Untersuchung bezüglich der Bakterien auch hier negativ.

Subcutanes und inframusculäres Oedem. Dort, wo dieses in grösserer Quantität vorhanden ist, d. h. am Bauche, lateral und an der Basis des Halses um den Kropf herum, sieht man eine gewisse Zahl von mehr oder weniger veränderten Blutkörperchen und Fetttröpfchen; Bakterien sind nie vorhanden.

Resultate der Culturen.

Die Culturen, welche vom Blute des Herzens und anderer Organe, vom Knochenmarke bei agonisirenden Thieren oder gleich nach dem Tode gemacht wurden, waren immer negativ. Es wurden als Nährstoffe folgende Substanzen benutzt: Fleischbrühe vom Kalbe, mit und ohne Pepton, leicht alkalisch, Fleischbrühe von gesunden Hühnern, von Truthähnen und von den Muskeln solcher, welche an der Seuche zu Grunde gegangen sind; die Fleischbrühe von denselben Thieren mit Trauben- und Milchzucker, ferner wurde benutzt die Uschinsky'sche Flüssigkeit, die Heyden'sche glycerinhaltige Fleischbrühe nach der Methode von Jochmann; flüssiges und coagulirtes Serum vom Kalbe, flüssiges Serum vom Huhn, vom Truthahn, das Blut als solches vom Huhn und vom Truthahn; das feste Serum derselben Thiere, Agar einfach, mit Glycerin, mit Traubenzucker und mit Milchzucker; Agarblut vom Blute von Kaninchen, Huhn und Truthahn; ferner Nährgelatine, Milch, Erdäpfel, Eier; kurzum es wurden fast alle Nährsubstanzen für aërobisch und anaërobisch lebende Mikroorganismen versucht, aber ohne dass irgend ein positives Resultat erreicht worden wäre.

Wenn aber Culturen mit Blut, welches man von einige Stunden alten Cadavern entnahm, gemacht wurde, dann konnte man nicht selten die Reincultur oder fast eine Reincultur von einem Mikroorganismus erhalten, welcher seiner Form nach nicht von jenem Coccobacterium, auf das wir öfters schon in unseren Ausführungen über die mikroskopische Prüfung des Darminhaltes, des Peritonealexsudats und des Pharynx hinwiesen, unterschieden werden konnte. Dieses Bacterium erhielt man fast in Reincultur auch aus dem Darminhalte, namentlich des Duodenums, ferner aus dem Peritonealexsudat, wenn dieses nicht steril war, und auch, obwohl nicht in Reincultur, aus der Schleimhaut des Pharynx.

Charaktere des isolirten Mikroorganismus. Es erscheint die isolirte Bakterie, welche frischem Materiale (Darminhalt, Peritonealexsudat), entnommen wird, in den meisten Fällen zusammengesetzt von zwei kleinen ovoidalen Zellen, welche mittels ihrer Enden vereinigt sind; an der Stelle dieser Vereinigung ist eine Einschnürung vorhanden, so dass die Gestalt eines Cocons entsteht; jede Zelle ist 0·6 bis 1 μ lang und 0·4 bis 0·7 μ breit, ist einer activen Bewegung fähig und färbt sich in toto und schnell mit dem Fuchsin von Ziehl, mit Gentianaviolett in verdünnter Lösung und mit den anderen gewöhnlichen Tinctionsmitteln auch in der Kälte; mittels der Gram'schen Methode gelingt die Coloration nicht.

Flachculturen in Gelatine. Die Entwickelung erfolgt langsam und ist nicht üppig; die Colonieen sind im Anfang rund oder unregelmässig rund, entwickeln aber später Auswüchse und werden in Folge dessen unregelmässig; die Farbe ist grau oder schmutzig weiss; die Oberfläche der Colonieen hat Anfangs ein fein granulirtes Aussehen und ist sehr regelmässig convex, später aber erscheint sie gestreift; bei ihrem Wachsthum werden die Colonieen, namentlich an den Rändern, iridescirend; sie verflüssigen nicht das Nährmaterial.

Gelatinestich. Die Entwickelung längs dem Einstichscanal ist sparsam und erfolgt in Form von runden grauweissen Säulchen; auf der Oberfläche bildet sich ein dünnes und umschriebenes iridescirendes Häutchen mit gezackten Rändern.

Flachcultur in Agar. Auf einfachem Agar und auch bei Zusatz von Zuckerarten oder von Glycerin erfolgt bei einer Temperatur von 37° C. rasch die Bildung von grauweissen Colonieen, welche Anfangs unregelmässig rund und fein granulirt aussehen, aber später bei ihrer Ausbreitung ganz unregelmässig werden, indem sie Auswüchse aussenden und ausgezackt werden, so dass elegante Arabesken entstehen, während an der Oberfläche sich kleine Einbuchtungen und Vorsprünge sich bilden. Die Auswüchse der Colonieen vereinigen sich zuweilen uuter einander. Es genügen 8 bis 10 Stunden in geeigneter Temperatur zu einer reichlichen Entwickelung der Culturen. Bei directem Sonnenlicht ist immer Iridescenz zu sehen.

Agarstich. Es erfolgt längs dem Einstichscanal die Entwickelung von vielen kleinen runden grauweissen Säulchen und an der Oberfläche bildet sich ein gezacktes Häutchen von derselben Farbe, das sich successiv auf den ganzen Meniscus des Substrats ausbreitet.

Agarstrich. Es bildet sich eine beträchtliche weissgraue, glänzende Schicht mit leicht gezackten Rändern und eleganten Streifungen und Ausbuchtungen auf der Oberfläche. Wegen der starken Entwickelung der

Schichte kommt hier nicht immer jene Iridescenz zur Beobachtung, welche an den Flachculturen zu sehen sind.

Bei Uebertragung in Röhrchen mit verflüssigtem Agar entwickeln sich runde oder ovale Colonieen, welche Gas entwickeln, wodurch der Behälter in mehreren Punkten bricht.

Festes Rindsserum. Die Entwickelung erfolgt leicht und üppig bei einer Temperatur von 37° C., mit der Bildung eines weissgrauen, glänzenden, weichen Häutchens, das das Nährsubstrat nicht zur Verflüssigung bringt.

Gewöhnliche und mit Zucker versetzte Fleischbrühe. Es erfolgt die Entwickelung leicht unter Trübung des Nährsubstrats und Bildung eines feinen Niederschlages auf dem Boden des Gefässes; an der Oberfläche sieht man auch hier ein dünnes Häutchen, welches auch in die Tiefe Auswüchse sendet. Bei Zusatz von Trauben- oder Milchzucker erfolgt eine beträchtliche Gasentwickelung, namentlich von CO_2, mit Entweichung von Bläschen.

Milch. Die Entwickelung erfolgt mit langsamer Coagulation des Substrats.

Erdäpfel. Die Entwickelung erfolgt gut und es bilden sich an den von der Schlinge berührten Punkten zahlreiche gelbbraune später confluirende Colonieen.

Sämmtliche Culturen entwickeln einen eigenthümlichen Geruch von Lauge und nicht von Fäulniss.

Bei Sauerstoffmangel geht noch die Entwickelung von Statten, aber langsamer.

Während der Mikroorganismus in den Präparaten, welche direct vom Darminhalt oder vom Peritonealexsudat gemacht werden, die reine Form von Coccobakterien und Diplobakterien hat, sieht man in den Präparaten, welche durch Culturen namentlich in Agar, Serum und Fleischbrühe gewonnen werden, dass sowohl noch die ovoidalen Formen vorherrschen, doch auch viele andere Mikroorganismen von der Bacillusform mit ebenen Rändern, abgerundeten Extremitäten und von etwas grösserer Länge vorkommen; die Breite derselben zeigt keine nennenswerthen Variationen. Man sieht auch kurze Fäden, die anscheinend von 3 bis 8 unter einander vereinigten Zellen bestehen. In alten Culturen (von 3 bis 4 und noch mehreren Tagen) sieht man in einer mehr oder weniger grossen Zahl von Zellen, nebst anderen degenerativen Formen, ovoide Vacuolen, so dass bei der Färbung die Zellen ein bipolares Aussehen gewinnen.

Sporen haben wir nicht nachweisen können. Die sehr lebhafte Eigenbewegung der erwähnten Mikroorganismen hängt von perithricher Wimper-

haaren ab, welche in der Zahl von 4 bis 6 vorhanden sind, sehr geschlängelt verlaufen und 10 bis 12 Mal die Länge der Bakterie übertreffen.

Im Folgenden wollen wir einige Experimente beschreiben, welche wir ausführten, um die Bedeutung festzustellen, die dem genannten Mikroorganismus rücksichtlich der Seuche beizumessen ist.

Inoculation von reinen Culturen des isolirten Bacteriums.

A. **Hühner.**

1. Von einer 8 Stunden alten Cultur in Agar überpflanzten wir in Fleischbrühe und nach weiteren 8 Stunden, nachdem eine reichliche Entwickelung des übertragenen Mikroorganismus festgestellt wurde, injicirten wir von der Fleischbrühe zwei junge Hähnchen, die ein Gewicht von 370 bezw. 420 ^{grm} hatten, und einer jungen Henne von 660 ^{grm} 2 ^{ccm} in die Peritonealhöhle; ferner wurden einer Henne von 920 ^{grm} in derselben Weise 4 ^{ccm} injicirt. Die Thiere blieben alle gesund und zwar auch nach Verlauf eines Monates. Exp. 1 bis 4.

2. Zwei Hähnchen von 360 bis 430 ^{grm} und einer jungen Henne von 415 ^{grm} wurde während 5 Tagen ein Brei von Mais verabreicht, der mit reiner Cultur in Fleischbrühe des genannten Organismus versetzt wurde, welcher aus dem Darminhalte und aus dem Peritonealexsudat eines vom städtischen Sanitätsamt erhaltenen todten Huhnes isolirt wurde. Die Thiere blieben am Leben. Exp. 5.

B. **Kaninchen.**

Einem Kaninchen von 990 ^{grm} wurden 2 ^{ccm} einer Reincultur in Fleischbrühe derselben Mikroorganismen injicirt, welcher an demselben Tage aus einer Flachcultur in Agar vom Inhalt der Gallenblase einer todt erhaltenen Henne isolirt wurde. Zwei andere Kaninchen, von denen eines 815 ^{grm}, das andere 1885 ^{grm} wog, wurde dieselbe Cultur in die Bauchhöhle injicirt, und zwar dem ersteren 1, dem zweiten 8 ^{ccm}. Die Thiere blieben am Leben und liessen gar keine Reactionserscheinungen erkennen. Exp. 6.

C. **Meerschweinchen.**

Zwei junge Meerschweinchen von dem Gewichte von 230 bezw. 250 ^{grm} injicirten wir je 2 ^{ccm} derselben Cultur in die Bauchhöhle. Das erstere (230 ^{grm}) blieb, ohne zu reagiren, am Leben, das zweite starb 16 Stunden nach dem Experimente. Bei der Nekroskopie sah man subcutanes und intermusculäres Oedem, intensive Congestion des visceralen und parietalen Bauchfelles mit serösem Erguss; am Darme waren hämorrhagische Flecke vorhanden, die Nebennieren erschienen geröthet; Pleura und Lungen zeigten einen Congestionszustand mit serös-hämorrhagischem Ergusse; derselbe Erguss war auch im Pericardium vorhanden und auf dem Epicardium sah man kleine Hämorrhagieen. Im Blute und in den Exsudaten wurde der inoculirte Mikroorganismus angetroffen. Von diesem wurde eine Reincultur in Agar und in Fleischbrühe gemacht und es wurden dann 3 ^{ccm} derselben in die Peritonialhöhle einer jungen Henne von 545 ^{grm} injicirt. Die Henne blieb am Leben. Exp. 7 und 8.

Da wir diese negativen Resultate unserer Experimente an den Hühnern, denen beträchtliche Dosen der Cultur beigebracht wurden, sahen, und da der acute Charakter der Seuche und das constante Zugrundegehen der erkrankten Thiere einen Virus von grosser Virulenz annehmen liess, so dachten wir, dass vielleicht der von uns angewendete Modus, um den Mikroorganismus in Reincultur zu erhalten, d. h. die Anwendung von Agar und successive Uebertragung in Fleischbrühe, obwohl dies in weniger als einem Tage vollführt wurde, genügt habe, um die Virulenz der Cultur zu vernichten oder herabzusetzen, angenommen natürlich, dass die Virulenz ursprünglich den Hühnern gegenüber vorhanden gewesen sei. Wir haben deshalb, nachdem auch noch andere Nährsubtrate, namentlich Agarblut, ohne bessere Besultate angewendet worden sind, versucht, den Mikroorganismus von erkrankten oder gestorbenen Hühnern direct in Fleischbrühe zu übertragen und zu cultiviren. Dieses Vorgehen hatte jedoch zwei Unzukömmlichkeiten. Es war nämlich erstens einmal nicht in jedem Falle möglich, reine Culturen zu gewinnen. Der hieraus entstandenen Fehlerquelle konnten wir uns jedoch versichern durch Controlversuche mit Flachculturen, die aus dem Materiale bereitet wurden, welches der zu den Experimenten an den Thieren verwendeten Cultur in Fleischbrühe entnommen wurde. Zweitens konnte nicht ausgeschlossen werden. dass bei der Uebertragung des Materials zur Darstellung der Cultur der Bakterien in die Fleischbrühe eventuell auch toxische Substanzen überhaupt virulente, aber nicht cultivirbare Materialien überführt werden konnten. Man hätte irrthümlicher Weise die Virulenz einem Mikroorganismus zuschreiben können, der, wenigstens für gewisse Arten von Thieren, nicht vorhanden gewesen sei. Diese letztere Fehlerquelle trachteten wir dadurch zu eliminiren, dass wir das Material an der Schlinge vor der Ueberpflanzung in die Fleischbrühe mit sterilisirtem Wasser wuschen.

Culturen in Fleischbrühe aus dem Darminhalte und aus den Exsudaten.

A. Hühner.

Zwei Hennen von 1593 bezw. 1500 ^{grm} wurden in die Brustmuskeln je 2·5 ^{ccm} einer Cultur in Fleischbrühe des Duodenalinhaltes eines Huhnes injicirt, das an einer enteritischen Form der in Rede stehenden Krankheit gestorben ist. Beide Hennen blieben am Leben. Exp. 9.

Vier junge Hühnchen desselben Alters von 350 bezw. 440 ^{grm} (drei Männchen, ein Weibchen) wurden gleichfalls Culturen in Fleischbrühe des Darminhaltes eines anderen Huhnes injicirt. Wenige Stunden nach der Injection erschienen die Thiere niedergeschlagen, sie waren nicht im Stande zu gehen, zeigten Somnolenz, sie assen zwar von der ihnen gereichten Nahrung, aber verkrochen sich. Die drei Hähnchen verblieben so 6 bis

10 Tage, frassen jedoch immer und heilten dann, wenn auch noch einige Zeit hindurch eine Anämie, namentlich am Kamme, zurückblieb. Das Hennchen starb nach 28 Stunden unter Zeichen der typhösen Form.

Bei der Nekroskopie, welche unmittelbar nach dem Tode ausgeführt wurde, konnte man sämmtliche dem exsudativen Typhus eigenthümliche Alterationen nachweisen. Exp. 10.

Die Culturen vom Blute, vom Exsudate des Bauchfelles, des Pericardiums und der Pleura des Hennchens blieben steril. Bei der Cultur in Agar des Darminhaltes entwickelten sich zahlreiche Colonieen, welche denen des beschriebenen Coccobacteriums gleich waren. Es wurde auch direct eine Cultur in Fleischbrühe von demselben Darminhalt gemacht.

Mittels eines sterilisirten Spatels sammelten wir sämmtliche Colonieen, die sich auf dem Agar entwickelt haben, und machten eine Emulsion in Fleischbrühe, die dann in die Peritonealhöhle eines Hähnchens von 460 ^{grm} injicirt wurde. Es blieb das Thier am Leben und bot gar keine Krankheitszeichen dar. Exp. 11.

Von der Cultur in Fleischbrühe von dem Darminhalte der kleinen Henne (Exp. 10) wurden 5 ^{ccm} in die Peritonealhöhle einer jungen Henne von 835 ^{grm} injicirt (Exp. 12). Dieses Thierchen starb nach 7 Tagen und bot bei der Autopsie evidente Zeichen eines exsudativen Typhus dar. Die mikroskopische Prüfung des Blutes, des Exsudates im Peritoneum, im Pericardium und in der Pleura ergab nichts Positives. Von der Cultur in Fleischbrühe, welche bei diesem Experimente verwendet wurde, überpflanzten wir gleichzeitig auf Agar und erhielten eine Reincultur des vielfach genannten Coccobacteriums. Mit derselben Cultur wurden die Experimente 27 bis 33, von denen später die Rede sein wird, gemacht.

Zwei Hennchen von 8 Monaten, von 1390 bezw. 1415 ^{grm}, wurden je 2 ^{ccm} einer Cultur in Fleischbrühe des Peritonealexsudats einer Henne, welche todt ins Laboratorium gebracht und alle Kennzeichen des exsudativen Systems zeigte, in die Brustmuskeln injicirt. Das Hennchen von 1390 ^{grm} zeigte gar keine Reactionserscheinungen und war noch nach 20 Tagen heiter und gesund; bei dem anderen entwickelten sich nach 3 Tagen, während welcher das Thierchen gar nicht erkrankt zu sein schien, plötzlich Convulsionen mit nachfolgender Parese der unteren Extremitäten, mit den charakteristischen rotatorischen Bewegungen des Halses und des Kopfes von rechts nach links, und es ging dann dasselbe nach einer zweitägigen Dauer dieser Erscheinungen, die sich mehr und mehr verschlimmerten, in einem comatösen Zustande zu Grunde. Bei der Autopsie sah man dieselben Läsionen, welche auch bei den durch natürliche Infection zu Grunde gegangenen Thieren vorzukommen pflegen, und eine starke Injection der Pia mater des Gehirns und des Rückenmarks nebst einem bedeutenden Gehirnödem. Die bakteriologische Prüfung und die Culturen aus dem Blute, dem pericardialen, pleuralen, peritonealen Exsudate und aus der Gehirnsubstanz ergaben negative Resultate. Im Darmcanal war der gewöhnliche Mikroorganismus in reichlicher Menge vorhanden. Exp. 13 und 14.

Einer Henne, die die diphtheritische Form der Krankheit hatte, entnahmen wir vor dem Tode mit einer sterilisirten Platinschlinge eine kleine Portion des im Pharynx vorhanden gewesenen Exsudats und überpflanzten sie nach Waschung in destillirtem und sterilisirtem Wasser, in Fleisch-

brühe (50 ccm). Nach 14stündigem Aufenthalt im Thermostaten trübte sich die Fleischbrühe. Man injicirte dann 1 ccm von derselben in die Peritonealhöhle eines jungen Hähnchens von 412 grm. Es starb das Thier nach 32 Stunden unter Zeichen der typhoiden Form, welcher entsprechend man auch Läsionen im Darmcanal vorfand. Auch in diesem Falle erwiesen sich das Blut und die Exsudate in den Körperhöhlen steril. Die Cultur in Fleischbrühe, welche den Tod des Thierchens veranlasste, zeigt unter dem Mikroskope eine beträchtliche Quantität von Coccobakterien, wie sie oben beschrieben worden sind; man konnte aber ebenso wenig wie im überpflanzten Exsudate jene kleinen, dem Bacillus der Influenza ähnlichen Mikroorganismen nachweisen, welche von Jess beschrieben worden sind. Von der Cultur in Fleischbrühe machten wir Ueberpflanzung in Agar und in einen anderen Ballon mit 50 ccm Fleischbrühe, deren Zweck im folgenden Capitel ersichtlich sein wird. Exp. 15.

B. Tauben.

Zwei erwachsenen Tauben von 360 bezw. 382 grm injicirten wir 1 ccm von einer Cultur in Fleischbrühe des Peritonealexsudates einer Henne in die Brustmuskeln. Die Thiere blieben am Leben und zeigten gar keine Reactionserscheinungen. Exp. 16.

Zwei jungen Tauben von 329 bezw. 343 grm wurden in die Brustmuskeln je 1 ccm derselben Cultur injicirt; eine der Tauben zeigte 3 Tage hindurch Parese der unteren Extremitäten, hörte aber nicht zu fressen auf und erholte sich dann vollständig; die andere, N. 26, war 4 Tage hindurch wie betäubt, frass wenig, erholte sich aber gleichfalls. Die beiden Tauben sind noch gegenwärtig lebend im Institute. Exp. 17.

C. Kaninchen.

Von derselben Cultur, mit welcher das Experiment Nr. 12 ausgeführt wurde, injicirten wir zwei Kaninchen von 830 bezw. 1970 grm je 2 ccm subcutan. Beide blieben am Leben und zeigten keine Reactionserscheinungen. Exp. 18.

Bei drei Kaninchen von 1760, 1470 bezw. 1722 grm wurden je 6 ccm derselben Cultur in die Peritonealhöhle injicirt. Alle drei blieben am Leben und liessen gar keine Reactionserscheinungen erkennen. Exp. 19.

Zwei anderen Kaninchen von 1450 bezw. 1270 grm injicirten wir in die äussere Marginalvene der Ohrenmuschel je 1 ccm derselben Cultur in Fleischbrühe. Beide blieben am Leben. Exp. 20.

Schliesslich wurde zwei jungen Kaninchen von 800 bezw. 925 grm in die Vena marginalis externa der Ohrmuschel je 1 ccm der Cultur von einem Pericardialexsudat in Fleischbrühe injicirt. Die Cultur erwies sich bei der Prüfung unter dem Mikroskop und bei Uebertragung in Agar als eine Reincultur des vielfach erwähnten Coccobacteriums. Das Kaninchen von 800 grm starb nach 12, das andere nach 20 Stunden, und beide zeigten Alterationen, welche einer sehr acuten hämorrhagischen Septicämie entsprechen; von dem Blute derselben konnte jenes Coccobacterium isolirt werden. Exp. 21.

D. Meerschweinchen.

Einem Meerschweinchen von 400 ^{grm} injicirten wir 2 ^{ccm} von einer Cultur des Peritonealexsudats eines wenige Stunden vorher gestorbenen Huhnes subcutan und einem anderen von 380 ^{grm} 1 ^{ccm} derselben Cultur in die Bauchhöhle. Die Cultur zeigte unter dem Mikroskop eine reichliche Entwickelung des Coccobacteriums. Beide blieben am Leben. Exp. 22.

Zwei kleinen Meerschweinchen von 229 bezw. 225 ^{grm} wurde in die Bauchhöhle von derselben Cultur injicirt, und zwar dem ersteren 2, dem zweiten 1·5 ^{ccm}. Beide überlebten. Exp. 23.

Zwei ganz junge Meerschweinchen von 190 bezw. 134 ^{grm} injicirten wir von derselben Cultur in Fleischbrühe, und zwar 2 ^{ccm} dem ersten und 1·5 ^{ccm} dem zweiten. Beide starben; jenes von 134 ^{grm} nach 12, das andere nach 20 Stunden. Bei der Section zeigten beide subcutanes und intramusculäres Oedem, Peritonitis mit beträchtlichem serös-hämorrhagischem Exsudate, Congestion der Darmschlingen; die Milz war erweicht, aber nicht merklich vergrössert, die Nebennieren erschienen geröthet; die Pleuren und die Lungen waren congestionirt und in der Pleurahöhle befand sich ein serös-hämorrhagisches Exsudat; auch im Pericardialsack war Exsudat vorhanden mit Petechien am Herzen; das Blut war flüssig und enthielt eine reichliche Menge der inoculirten Coccobakterien. Exp. 24.

Durch andere Experimente, die wir der Kürze wegen nicht speciell beschreiben wollen, haben wir festgestellt, dass durch graduelle Uebertragung kleiner und immer abnehmender Quantitäten des Peritonealexsudats von Meerschweinchen auf andere Thiere derselben Species, und zwar auch auf erwachsene Exemplare, die Virulenz der Bakterie in erheblicher Weise zunahm. Trotz der Steigerung der Virulenz für die Meerschweinchen blieb aber der Virus für die Hühner unschädlich. Dieser Umstand, obwohl vorausgesehen, musste des Weiteren begründet werden.

Successive Uebertragungen von virulenten Culturen.

Von der Cultur in Fleischbrühe, welche den Tod der jungen Henne von 1415 ^{grm} (Exp. 14) veranlasste, wurde eine Flachcultur in Agar gemacht. Bei der Prüfung nach 16 Stunden erwies sich diese als eine Reincultur des oben beschriebenen Mikroorganismus. Einige Colonieen von der Cultur auf Agar wurden dann in 2 ^{ccm} einer 0·60procentigen Lösung von NaCl verdünnt und in die Peritonealhöhle eines jungen Hähnchens von 470 ^{grm} injicirt. Das Thier überlebte ohne irgend welche Reactionserscheinungen. Exp. 25.

Einem anderen Hähnchen derselben Brut, von 450 ^{grm}, wurden 2 ^{ccm} derselben Emulsion in die Brustmuskeln injicirt. Auch dieses Thier blieb am Leben. Exp. 26.

Von einer Cultur in Fleischbrühe, die mittels der Cultur des Exp. 21 erzeugt und im Thermostaten 16 Stunden lang gehalten wurde, injicirten wir 3 ^{ccm} in die Peritonealhöhle einer jungen Henne von 510 ^{grm}. Nach einem Stadium leichter Niedergeschlagenheit, das ungefähr 24 Stunden lang andauerte, erholte sich das Thier und genas. Exp. 27.

Von der Fleischbrühe, in der die Colonieen, welche sich bei der Uebertragung in Agar der Cultur vom Exsudate im Pharynx, die den Tod des Hähnchens im Exp. 15 veranlasste, gesammelt und emulsionirt wurden, injicirten wir je 2 ^{ccm} in die Peritonealhöhle zweier junger Hennchen von 484 bezw. 495 ^{grm}. Beide Thiere blieben am Leben. Exp. 28.

Mit der Fleischbrühe, in welche die gleiche beim Exp. 15 sich als virulent erwiesene Cultur zum zweiten Male übertragen wurde, injicirten wir 2 ^{ccm} 1. einem Hähnchen von 420 ^{grm} in die Bauchhöhle, Exp. 29, 2. einer jungen Henne derselben Brut von 410 ^{grm} in die Brustmuskeln, Exp. 30. Beide Thiere überlebten.

Es scheint aus diesen Untersuchungen hervorzugehen, dass wir es mit einem Mikroorganismus zu thun haben, welcher nach dem Charakter der Culturen nicht von dem des Bacterium coli abweicht, welchem derselbe auch morphologisch und zwar auch bezüglich der Cilien ähnlich ist. Vom morphologischen Standpunkte aus wäre bloss hervorzuheben, dass der von uns isolirte Mikroorganismus eine grössere Zahl von kleinen Formen und auch von Diplobacteriumformen aufweist. Diese Differenz ist jedoch nicht von grosser Bedeutung. Aus der Cultur des Darminhaltes gesunder Hühner kann man nicht unhäufig einen Bacillus isoliren, welcher genau dem Bacterium coli entspricht und unserem Mikroorganismus identisch zu sein scheint. Dieselben Resultate erhielten wir durch Culturen des Dünndarminhaltes von Schwalben, vom Staar und von gesunden Spatzen. Aus einer Cultur vom Blute, welches einem experimentell mit Karbunkel inficirten Kaninchen einige Stunden nach dem Tode entnommen wurde, konnten wir nebst Colonieen des Bacillus anthracis zahlreiche Colonieen einer Art von Bacterium coli isoliren, der dem Bacterium glich, das wir aus den in der Seuche gestorbenen Hühnern isoliren konnten. Der erwähnte Mikroorganismus kommt reichlich im ganzen Darmcanale und namentlich im Duodenum vor; er fehlt im Blute der erkrankten Hühner und auch im Blute in den Exsudaten und Säften der verschiedenen inneren Organe dieser Thiere, wenn sie in der Agonie oder gleich nach dem Tode sezirt werden. Man findet ihn im Gegentheile oft in Folge einer postmortalen Migration.

Die Reinculturen dieses Mikroorganismus auf festem Nährboden sind unschädlich für die Hühner; wenn aber der Darminhalt oder das Exsudat in der Nasenrachenhöhle oder auch das Blut und die Exsudate in den Körperhöhlen, falls sie jenen Mikroorganismen enthalten, in Fleischbrühe cultivirt werden, dann gelingt es in manchen Fällen, die Krankheit in gesunden Hühnern hervorzurufen. Die Ueberpflanzungen dieser letzteren Culturen in Agar und in Fleischbrühe blieben jedoch, auch bei Anwendung von beträchtlichen Dosen, für die Hühner unschädlich. Der Mikroorganis-

mus hat keine tödtliche Wirkung auf Tauben und veranlasst den Tod der Kaninchen nur bei Injection in die Venen, aber nicht in constanter Weise, für Meerschweinchen ist derselbe tödtlich, nur wenn diese Thiere sehr jung sind und wenn der Mikroorganismus in grossen Dosen angewendet wird; die Virulenz desselben für diese Thiere steigt jedoch in erheblicher Weise bei systematischen reihenweise ausgeführten Uebertragungen. Im Blute der Meerschweinchen und der Kaninchen, die in Folge der Injectionen mit den Culturen jenes Mikroorganismus sterben, findet man denselben als Hauptfactor der Infection und es sind nicht die Charaktere einer postmortalen Migration, wie es bei Hühnern vorzukommen scheint, nachzuweisen.

In Anbetracht des inconstanten und unsicheren Charakters der Virulenz kann wohl mit Wahrscheinlichkeit angenommen werden, dass jener Mikroorganismus nicht als das specifische Agens bei der typhoiden Seuche angesehen werden kann.

Wenn dies der Fall wäre, dann könnte die Unschädlichkeit der Cultur desselben in Agar und die Inconstanz der Culturen in Fleischbrühe nicht gut erklärt werden. Denn wir wissen aus den Untersuchungen anderer Autoren und wir selbst konnten uns bei unseren mehr als 4 Jahre andauernden Studien der septikämisch-hömorrhagischen Krankheiten der Hühner davon überzeugen, dass die isolirten specifischen Bakterien eine viel grössere Constanz und Regelmässigkeit in der Virulenz zeigen, als dies bei unserem Mikroorganismus der Fall ist, und dieselbe nicht im Verlaufe eines Tages in Folge von Proceduren, die wir mit unserem Mikroorganismus ausführten, verlieren. Das Bacterium coli, welches von Sanfelice in der von ihm beschriebenen Seuche der Tauben beschrieben wurde, zeichnete sich durch beträchtliche Virulenz aus; die Culturen desselben veranlassten bei Injectionen kleiner Dosen in die Peritonealhöhle gesunder Tauben nach 24 Stunden den Tod derselben.[1] Auch erscheint es unwahrscheinlich, dass es sich in unserem Falle, wie bei der Epidemie in Brunswig, um ein Zusammenleben mit einer anderen Bakterie handelte, die auf den von uns für die Isolationsculturen verwendeten Nährböden zu wachsen vermögen, weil eine Emulsion sämmtlicher Colonieen, die auf Agar oder Agarblut wuchsen, keine grössere Virulenz bei den Hühnern zeigte.

Es scheint uns deshalb rationell zu sein, anzunehmen, dass bei den Ueberpflanzungen in Fleischbrühe vom Darminhalte und von anderen pathologischen Producten irgend eine toxische oder virulente Materie, die von uns nicht wahrgenommen wurde und in den angewendeten Nähr-

[1] A. a. O. S. 25.

substraten nicht cultivirbar ist, mit überführt worden ist, dass jene Materie in den nicht übermässig verdünnten Flüssigkeiten eine Virulenz bewahrte, die zur Tödtung der Hühner genügte, dass dieser unbekannte Virus die wahre Ursache der Krankheit sei und dass der isolirte, der Gruppe des Bacterium coli angehörige Mikroorganismus nicht anders als eine Verunreinigung, als ein secundärer Factor in der uns beschäftigenden Seuche, der dieselbe durch Vermehrung im Darme und eventuell durch Production von toxischen Substanzen zu erschweren und auch den tödtlichen Ausgang hervorzurufen vermag, anzusehen sei.

Dass die Aetiologie der von uns studirten Seuche analog derjenigen ist, welche Centanni und Savonuzzi in der benachbarten Provinz von Ferrara beschrieben, wird auch von dem Umstande, auf den wir schon weiter oben hinwiesen, bekräftigt, dass die Seuche in der Provinz Ferrara nur um Weniges der von Modena vorausging und dass eine Beziehung zwischen den beiden Seuchen obwalten könnte, obwohl jene Autoren, nicht wie wir, immer ein negatives Resultat mit den Culturen und den entsprechenden Inoculationen erzielt haben.

Diese Hypothese kann ferner noch dadurch bekräftigt werden, dass, abgesehen von der Wuthkrankheit, deren Virus vorhanden sein kann ohne gesehen zu werden, der specifische Virus anderer Infectionskrankheiten isolirt und mit demselben auch die Krankheiten wieder erzeugt wurden, dass der Virus auch cultivirt werden konnte, ohne dass der mikroskopische Nachweis desselben gelungen wäre, und ohne dass eine specielle Form, wie es bei den bis jetzt bekannten kleineren Bakterien der Fall ist, hätte stabilirt werden können.

Ein solcher Virus ist der der exsudativen Pleuropulmonitis oder Lungenseuche des Rindes, welcher von Nocard und Roux studirt und cultivirt wurde.[1] Es ist auch bekannt aus den schönen Untersuchungen von Löffler und Frosch[2], dass der Keim der Maul- und Klauenseuche mikroskopisch nicht nachgewiesen werden kann und durch Filter hindurch passirt, welche die Bakterien gewiss zurückhalten. Schliesslich ist bekannt, dass Sanarelli[3] in einer Seuche unter den Kaninchen, die sich in seinem Laboratorium in Montevideo manifestirte und durch eine intensive

[1] Nocard und Roux, Le microbe de la péripneumonie. *Annales de l'Institut Pasteur*. 1898. T. XII. p. 240.

[2] Berichte der Commission zur Erforschung der Maul- und Klauenseuche bei dem Institut für Infectionskrankheiten in Berlin. *Centralblatt für Bakteriologie*. Bd. XXIII. S. 389. — Löffler und Uhlenhuth, Ueber die Schutzimpfung gegen die Maul- und Klauenseuche. *Ebenda*. Bd. XXIX. S. 19.

[3] G. Sanarelli, Das myxomatogene Virus. (Beitrag zum Studium der Krankheitserreger ausserhalb des Sichtbaren. *Ebenda*. Bd. XXIII. S. 865.

Blepharo-Conjunctivitis durch myxomatöse subcutane Tumoren, Schwellung der Lippen, der Nase und der Geschlechts- und Analöffnungen ausgegezeichnet war, im Blute und in den Organen der erkrankten Thiere einen nicht sichtbaren Virus constatirte.

Diese Erwägungen im Vereine mit den gar nicht zufriedenstellenden Resultaten des ersten Theiles unserer Versuche bestimmten uns, directe Experimente mit pathologischen Producten vorzunehmen.

Experimente mit pathologischen Säften, Organen und Exsudaten.

1. Blut. Von den zahlreichen Experimenten, die wir mit dem Blute in toto, das den an der Seuche verstorbenen Thieren entnommen wurde, anstellten, wollen wir nur die folgenden anführen:

Einem Hähnchen von 535 ^{grm} wurde ein Tröpfchen des Butes vom Herzen einer Henne, die an natürlicher Infection zu Grunde ging, und zwar gleich nach dem Tode in die Peritonealhöhle injicirt. Das Blut erwies sich bei der mikroskopischen Prüfung frei von Bakterien und blieb bei der Cultur in Fleischbrühe und in Agarblut vom Huhne steril. Das Hähnchen starb nach 60 Stunden, zeigte eine sehr evidente typhoide Form der Krankheit, und bei der Nekroskopie konnten die charakteristischen Läsionen des exsudativen Typhus nachgewiesen werden. Exp. 45.

An einem Hähnchen von 725 ^{grm} machten wir subcutan in der Brustregion eine Punctur mittels einer Impfnadel, deren Spitze in das Blut, welches wir bei den vorhergehenden Experimenten anwendeten, eingetaucht wurde; dasselbe machten wir mit einem Hennchen von 356 ^{grm}, und zwar mit derselben Nadel, ohne dass diese nochmals in das inficirte Blut getaucht worden wäre.

Beide Thiere starben nach 58 bezw. 49 Stunden. Exp. 46 und 47.

Mit dem Blute des Hennchens, das bei den Culturen steril blieb, wurde mittels einer Impfnadel ein Hähnchen von 610 ^{grm} geimpft. Der Tod erfolgte nach 50 Stunden. Exp. 48.

Mit dem Blute des Hähnchens (Exp. 48) wurden durch Punctur in der Brustregion mit der Impfnadel in Serien geimpft:

1. ein Hähnchen von 522 ^{grm}. Es starb dieses Thier nach 40 Stunden;
2. eine junge Henne von 772 ^{grm}. Eintritt des Todes nach 30 Stunden. Exp. 50;
3. ein Hähnchen von 719 ^{grm}. Tod nach 24 Stunden. Exp. 51.

Vom Blute des Hähnchens (Exp. 48) wurde ferner mittels Punctur unter die Haut der Brustgegend injicirt:

a) einem jungen Truthahn von 2560 ^{grm}. Es starb dieses Thier nach 60 Stunden. Exp. 52;

b) zwei jungen Tauben von 325 und 290 ^{grm}. Diese Thiere blieben am Leben. Exp. 53 und 54;

c) einer ausgewachsenen Ente von 2060 ^{grm}. Es blieb das Thier am Leben. Exp. 55;

d) zwei ausgewachsenen Staaren. Sie starben nach 50 bezw. 52 Stunden. Exp. 56;

e) zwei ausgewachsene Spatzen. Sie starben nach 18 bezw. 20 Stunden. Exp. 57 und 58;

f) einem Stieglitz. Es starb dieses Thier nach 20 Stunden. Exp. 59;

g) einem ausgewachsenen Falken (Astur nisus). Starb nach 39 Stunden. Exp. 60;

h) einem Käuzchen (Strix passerina). Starb nach 40 Stunden. Exp. 61.

Vom Blute des Hähnchens Exp. 51, das bei den Culturversuchen steril blieb, injicirten wir:

1. einer Taube von 313 ^{grm} mittels Ritzung der Haut. Blieb am Leben. Exp. 62;

2. einer Taube von 327 ^{grm}, und zwar 2·5 ^{ccm} in die Peritonealhöhle. Ueberlebt ohne nennenswerthe Reactionserscheinungen und das Thier ist noch gegenwärtig im Laboratorium. Exp. 63;

3. einer ausgewachsenen Ente von 2100 ^{grm}, gleichfalls in die Peritonealhöhle und zwar 1·5 ^{ccm}. Ueberlebt. Exp. 64;

4. einem Hähnchen von 535 ^{grm}, mittels Ritzung der Haut. Stirbt nach 27 Stunden. Exp. 65.

Vom Blute des Hähnchens Exp. 65 injicirten wir 2 ^{ccm} in die Peritonealhöhle einer jungen Wildente (Anas boschas) von 975 ^{grm}, die uns vom Hrn. Collegen Dr. St. Aggazzotti geschenkt wurde. Das Thier überlebte. Exp. 66.

Am 21. Mai wurde uns von der Direction des bürgerlichen Schlachthauses einige erkrankte Hennchen und Truthähne zugeschickt. Sobald diese Thiere starben, injicirten wir von dem dem Herzen entnommenen Blute:

1. einem Kaninchen von 960 ^{grm} 2 ^{ccm} unter die Rückenhaut. Exp. 67;

2. einem Kaninchen von 1846 ^{grm}, einem anderen von 895 ^{grm} und noch einem dritten Kaninchen von 1620 ^{grm} je 2 ^{ccm} in die Peritonealhöhle. Exp. 68, 69 und 70;

3. einem Meerschweinchen von 320 ^{grm} 1 ^{ccm} subcutan. Exp. 71;

4. einem anderen Meerschweinchen von 305 ^{grm} 1 ^{ccm} in die Peritonealhöhle. Exp. 72: Alle diese Thiere blieben am Leben;

5. einem Huhne von 610 ^{grm} wurde durch subcutane Ritzung vom Blute des Herzens eines Truthahns, gleich nach dem Tode dieses Thieres eingeimpft. Starb nach 48 Stunden. Exp. 73;

6. zwei weissen Mäuschen (Mus musc. alb.) injicirten wir vom Blute des Huhnes Exp. 73 und zwar dem einen subcutan, dem anderen in die Peritonealhöhle je 0·5 ^{ccm}. Beide überlebten. Exp. 74 und 75.

Um uns zu überzeugen, ob der mit dem Blute in verschiedene Arten der Gallinacei übertragene Virus seine Virulenz beibehält, tauchten wir in das Blut des Herzens des Spatzen Exp. 57 eine Impfnadel und mit dieser ritzten wir dann die Haut:

a) einer jungen Henne von 416 ^{grm}. Starb nach 44 Stunden. Exp. 76;

b) einem Staare. Tod nach 40 Stunden. Exp. 77;

c) einem Sperber. Tod nach 66 Stunden, mit Zeichen der nervösen Form der Krankheit. Exp. 78.

Alle zu Grunde gegangenen Thiere zeigten die Symptome, welche die in natürlicher Weise inficirten Thiere darzubieten pflegen und auch das nekroskopische Bild war in allen seinen Einzelheiten identisch. In den Fällen, in welchen die künstliche Infection in sehr acuter Weise verlief, waren die Läsionen der Organe der Brusthöhle nur gering an Zahl und auch der Erguss in den Pericardialsack war nicht reichlich. Bei den subcutanen Injectionen waren die Alterationen an der Impfstelle sehr gering und bestanden in einem geringen gelatinösen Exsudate in den Maschen des Bindegewebes, in kleinen oberflächlichen Herden einer acuten fettigen Degeneration der Muskelfasern; allein in vielen Fällen, namentlich in den acuteren, konnte man bei der Section die Region, in welcher die Einimpfung gemacht wurde, kaum von der der entsprechenden gesunden Seite unterscheiden.

Die oben angeführten Experimente zeigen, dass in dem Blute der in der Seuche gestorbenen Hühner ein Virus vorkomme, der, auch in kleinen Dosen, die Krankheit in den gesunden Hühnern hervorrief, dass der Virus bei systematischen, reihenweise ausgeführten Ueberpflanzungen an Virulenz zunahm; dass derselbe auch auf manche andere halbdomesticirte und auch auf Raubvögel activ wirkte, während im Gegentheil die Tauben, Enten, Kaninchen und Meerschweinchen verschont blieben, und dass der Virus bei der Passage durch von den Hühnern verschiedene Vogelarten seine Virulenz nicht einbüsst.

Die Cultur des Virus mit den verschiedensten Nährsubstraten, die wir versucht haben, nicht ausgeschlossen auch die mit Blut von Hühnern, ist resultatlos geblieben und wir konnten denselben auch mikroskopisch trotz der Anwendung von guten Fixations- und Colorationsmitteln nicht nachweisen.[1]

---

[1] Unerlässlich nothwendig ist bei Inoculationsexperimenten mit Hühnern, in einer Seuche, sich des vollständig normalen Zustandes derjenigen Thiere, an denen man die Versuche vornimmt, zu versichern. Es ist jedoch nicht immer leicht, diese Bedingung zu erfüllen; die Thiere nämlich, welche gewöhnlich in den Handel kommen, sind unverlässlich, denn obwohl sie von sachverständigen Sanitätspersonen untersucht werden, so können sie doch in einem Incubationsstadium der Krankheit sich befinden, ohne dass irgend welche manifeste Zeichen hierfür constatirt werden könnten. Wir waren jedoch diesbezüglich in sehr günstigen Verhältnissen, weil die grosse Mehrzahl der von uns benutzten Hühner unseren eigenen Gütern entstammten, die sich in einer vor und während der Seuche immer immun gebliebenen Localität befinden und auch gegenwärtig noch immun ist; die anderen Hühner wurden unserem Laboratorium von Bekannten geliefert, deren Hühnerställe sich gleichfalls unter ähnlichen Verhältnissen befanden. Auch den Transport der Hühner vertrauten wir nicht fremden Leuten an, sondern erfolgte unter unserer directen Aufsicht. Die gesunden Hühner wurden dann vor ihrer Benutzung einige Tage lang in einer besonderen Abtheilung des Laboratoriums, welche von Zeit zu Zeit desinficirt wurde, in Beobachtung ge-

2. Blut und Eingeweide-Experimente durch Einführung in den Darmcanal. Ein Hähnchen von 540 grm erhielt 2 Tage hindurch zu einer der zwei Mahlzeiten einen Mehlbrei von Mais, der mit dem Blute von inficirten Hühnern bespritzt wurde. In den folgenden 2 Tagen blieb dieses Thier gesund; am 4. Tage traten Convulsionen, ferner rotatorische Bewegung des Kopfes und des Halses von rechts nach links auf; am 6. Tage starb das Thier. Exp. 79.

Ein anderes Hähnchen derselben Brut von 565 grm frass 2 Tage hindurch von den Lungen, dem Herzen und der Milz von zwei Hühnern, die an exsudativem Typhus zu Grunde gegangen sind. Es starb das Thier am 5. Tage unter Symptomen der echten typhoiden Form der Seuche. Exp. 80.

Zwei jungen Tauben von 350 bezw. 355 grm, die erst vor Kurzem von der Mutter verlassen wurden, verabreichten wir Fragmente von Lunge und Leber von an der Seuche zu Grunde gegangenen Hühnern und am folgenden Tage wurde ihnen je 1 ccm inficirten Blutes in den Schlund eingeführt. Es blieben diese Thiere vollständig gesund. Exp. 81 und 82.

Zwei Staare frassen Stücke von Herz, Leber und Lunge. Sie starben am 3. Tage. Exp. 83 und 84.

Ein erwachsener Falke frass dann die Staare, den einen ganz, den anderen zum Theil; am Schlusse des zweiten Tages nahm das Thier kein Futter mehr zu sich, war niedergeschlagen, verfiel dann in einen typhösen Zustand und starb unter comatösen Erscheinungen am 5. Tage. Exp. 85.

Ein anderer Falke frass von den Eingeweiden mehrerer Hühnchen, welche an Infection zu Grunde gegangen sind. Am 2. Tage traten Convulsionen auf und das Thier hörte zu fressen auf; die convulsivischen Anfälle in der oben auf S. 202 beschriebenen Form wurden in den folgenden 4 Tagen immer intensiver, bis schliesslich das Thier am 7. Tage in comatösem Zustande zu Grunde ging. Exp. 86.

Zwei Käuzchen, ein junges und ein altes, frassen von den Eingeweiden inficirter Hühner. Tod des ersteren nach 48, des zweiten nach 62 Stunden. Exp. 87 und 88.

Ein Spatz frass Brei von Mais, der mit inficirtem Blute bespritzt war, ein anderer Stückchen vom Herzen und von den Nieren an Infection zu Grunde gegangener Hühner. Das erstere Thier starb nach 22 Stunden, das zweite nach 34 Stunden. Exp. 89 und 90.

Die Einführung von Blut und von Eingeweiden inficirter Hühner vermag demnach den Tod derjenigen Thiere, welche Disposition zur Infection haben, herbeizuführen, während sie den nicht infectionsfähigen Tauben gegenüber unschädlich sind

3. Knochenmark und Gehirn. Mit einer Impfnadel, die in das Mark des Oberschenkels eines an Infection zu Grunde gegangenen Huhnes eingeführt wurde, ritzten wir subcutan eine Henne von 412 grm. Tod nach 40 Stunden. Die Culturen vom Knochenmark blieben steril und bei der

halten. Zur Separirung der Hühner während der Experimente benutzten wir geeignete Käfige. Diese, sowie auch die schiefe Ebene, auf der sie ruhten, desinficirten wir genau nach jedem Experimente mit der Laplace'schen Mischung (10 Procent) und trockneten sie dann an der Sonne.

mikroskopischen Prüfung desselben konnten keine Bakterien nachgewiesen werden. Exp. 91.

Mit einem Falken wurde dasselbe Experiment ausgeführt. Tod nach 3 Tagen. Exp. 92.

Mit dem Gehirn des Falken Exp. 78 wurde in 20 ccm einer physiologischen Kochsalzlösung (0·75 Procent) eine Emulsion bereitet, und von dieser drei Tropfen einem Hähnchen von 780 grm injicirt. Tod nach 11 Tagen unter den typhösen Zeichen der Infection und nach einer langen Incubationsperiode, während welcher das Thier sich wie ein gesundes verhielt. Exp. 92 bis.

Es ist somit auch die Virulenz des Knochenmarkes und des Gehirns, und zwar des ersteren in höherem Grade, erwiesen.

4. Excremente. Einem Hennchen von 540 und zwei Hähnchen von 470 bezw. 500 grm gaben wir Mehlbrei zu fressen, der mit Kothmassen und überhaupt mit dem Darminhalte von inficirten Hühnern verunreinigt war. Das Hennchen blieb am Leben, die beiden Hähnchen starben, und zwar das eine (470 grm) nach 4 Tagen, das zweite am 5. Tage. Exp. 93 bis 95.

Dem Brei vom gelben Mehl, von welchem zwei Spatzen und zwei Staare frassen, wurden vom Darminhalte des Huhnes Exp. 95 beigemischt. Die Spatzen starben nach 48 Stunden und von den Staaren ging einer nach 52 Stunden, der andere nach 60 Stunden zu Grunde. Exp. 96 bis 100.

Das Korn, welches zwei jungen Tauben von 345 und 360 grm zur Nahrung diente, verunreinigten wir mit dem Darminhalte des Huhnes Exp. 95. Zuerst wollten die Thiere nicht fressen, da sie aber keine andere Nahrung erhielten, so verzehrten sie nach zwölfstündigem Fasten das Korn. Wir wiederholten dieses Experiment in den folgenden 2 Tagen. Die Thiere blieben am Leben. Exp. 101 und 102.

Durch Kothmassen und den Darminhalt überhaupt kann also die Seuche auf infectionsfähige Thiere übertragen werden.

5. Exsudat der Nasen-Rachenhöhle. Einem Hähnchen von 575 grm wurde mittels einer sterilisirten Platinschlinge eine kleine Portion des serösfibrinösen Exsudats eines Huhnes, das mit der diphtheroiden Form der Seuche behaftet war und sich in Agonie befand, in den Rachen gebracht. Tod nach 62 Stunden. Exp. 103.

Ein anderes Hähnchen von 638 grm erhielt in die Mundhöhle bezw. in die Nasen-Gaumenspalte ein Flöckchen des hämorrhagischen Exsudats der Nasen-Rachenhöhle eines Huhnes, das gleichfalls mit der diphtheroiden Form der Infection behaftet war. Tod nach 38 Stunden. Exp. 104.

Die intensive Virulenz des Exsudats hat in epidemiologischer Hinsicht jedenfalls keine geringere Wichtigkeit als die Virulenz der Kothmassen und erklärt, wie so auch auf diesem Wege und nicht nur in Folge einer specifischen Verunreinigung des Wassers der Trinkbehälter eine directe Uebertragung der Infection von einem Huhn aufs andere, und zwar durch das Picken mit dem Schnabel erfolgen kann.

6. Pericardialexsudat. Einem Hähnchen von 380 grm wurden in die Peritonealhöhle fünf Tropfen des pericarditischen, serös-fibrinösen Exsudats eines in der Agonie getödteten inficirten Huhnes injicirt. Das Exsudat er-

wies sich bei der mikroskopischen Untersuchung frei von Mikroorganismen und steril sowohl in den Culturen auf festen Substraten als auch in den Culturen in Flüssigkeiten. Tod nach 60 Stunden. Exp. 105.

Eine junge Taube erhielt in die Peritonealhöhle 0·3 ccm desselben Materials. Das Thier blieb am Leben. Exp. 106.

Einem Spatzen wurde subcutan ein Tropfen des pericarditischen Exsudats eines anderen in der Agonie getödteten Huhnes injicirt. Tod nach 48 Stunden. Exp. 107.

Ein Staar, der in gleicher Weise behandelt wurde, starb nach 45 Stunden. Exp. 108.

Einem Kaninchen von 820 grm injicirten wir 1 ccm des pericarditischen Exsudats eines anderen Huhnes, das bei der Cultur und bei der mikroskopischen Untersuchung sich als steril erwies. Das Thier blieb am Leben. Exp. 109.

Zwei Meerschweinchen von 330 bezw. 315 grm wurden je 0·5 ccm, und zwar gleichfalls in die Peritonealhöhle injicirt. Beide überlebten. Exp. 110 und 111.

7. Peritonealexsudat. Eine junge Henne von 470 grm erhielt durch Injection in die Peritonealhöhle 1 ccm des Peritonealexsudats eines in den letzten Lebensstadien getödteten Hähnchens, welches bei der Nekroskopie einen reichlichen serös-fibrinösen Erguss in die Bauchhöhle aufwies. Tod nach 4 Tagen. Exp. 112.

Einem Hähnchen von 400 grm wurden 0·5 ccm des Peritonealexsudats eines anderen Huhnes in die Brustmuskeln injicirt. Tod nach 70 Stunden. Die bakteriologische Untersuchung des Blutes und der Exsudate der Brust- und Bauchhöhle der zwei letzten Hühner erwies die Sterilität derselben; auch das injicirte Peritonealexsudat war in beiden Fällen steril. Exp. 113.

Einem Kaninchen von 2033 grm injicirten wir in die äussere Marginalvene der Ohrmuschel 1 ccm des Peritonealexsudats, womit auch das Huhn Exp. 113 injicirt wurde. Das Thier überlebte. Exp. 114.

Einem Meerschweinchen von 245 grm wurden 2 ccm des Peritonelexsudats (das sich als steril erwies) eines sub finem vitae secirten Huhnes in die Peritonealhöhle injicirt. Das Thier überlebte. Exp. 115.

Einem ausgewachsenen Spatzen haben wir ein fibrinöses Flöckchen, das der Peritonealhöhle eines an der Infection gestorbenen Huhnes entnommen wurde, in die Mundhöhle gebracht. Tod nach 8 Tagen. Bei der Nekroskopie fand man die der Seuche eigenthümlichen Läsionen. Exp. 116.

Bezüglich des pericardialen und peritonealen Exsudats wiederholte sich dieselbe Thatsache, welche wir auch bei den vorausgehenden Experimenten mit anderen pathologischen Substanzen zu constatiren vermochten, die Thatsache nämlich, dass jene Exsudate die Krankheit bei Hühnern und anderen infectionsfähigen Vögeln hervorrufen können, und dass sie hingegen keine Virulenz solchen Thieren gegenüber zeigen, welche bei Injectionen mit Blut nicht reagiren. Es scheint, dass das pericardiale und auch das peritoneale Exsudat eine geringere Virulenz haben als das Exsudat aus der Nasen-Rachenhöhle und das Blut. Die Zahl unserer

Experimente ist jedoch nicht genug ausreichend, um das Bestehen dieser Differenz in den infectiösen Eigenschaften mit absoluter Sicherheit behaupten zu können.

Der wichtigste Theil der bedeutenden Arbeit von Centanni und Savonuzzi ist unserem Ermessen nach derjenige, welcher sich auf die Experimente mit Emulsionen, die mit dem Blute und den Eingeweiden der inficirten Hühner bereitet und durch Filterkerzen filtrirt wurden, beziehen. Es gelang diesen Autoren mittels dieser Emulsionen, die sich steril erwiesen, die Krankheit bei gesunden Hühnern in der Form einer wirklichen Infection und nicht einer Intoxication hervorzurufen.

Wir stellten uns deshalb die Aufgabe, zu untersuchen, ob etwas Aehnliches auch bei unserer Seuche constatirt werden könne oder nicht und führten zu diesem Zwecke einige Experimente aus.

Experimente mit Emulsionen von Blut nnd Eingeweiden, welche durch Filterkerzen von Berkefeld und Chamberland filtrirt wurden.

1. Nachdem wir uns durch vorausgehende Experimente überzeugt haben, dass eine Blutemulsion, auch wenn sie sehr diluirt ist, ihre Virulenz beibehält, haben wir durch einen Berkefeld'schen Filter, der früher controlirt wurde, eine Blutemulsion in sterilisirter physiologischer Kochsalzlösung (1 : 40) filtrirt. Von dem Filtrate wurden drei Hühnern von 695, 570 und 540 ^{grm} je 5 ^{ccm} in die Peritonealhöhle injicirt. (Exp. 117, 118, 119.) Die Thiere starben nach 70 bezw. 65 und 45 Stunden unter Zeichen der typhoiden Form der Infection. Bei der Nekroskopie konnten dieselben Alterationen nachgewiesen werden, welche man bei den auf natürlichem Wege oder artificiell inficirten Hühnern findet.

Sowohl die Cultur des zur Emulsion verwendeten Blutes, wie auch die Culturen der Emulsion vor der Filtration, ferner der filtrirten Emulsion und des Blutes der Hühner, womit experimentirt wurde, blieben steril.

Ins sterile Blut der drei Hühner 117, 118e, 119 tauchten wir die Spitze einer Impfnadel und inoculirten damit durch subcutane Ritzung in der Brustgegend drei andere Hühner (Exp. 120, 121, 122) von 523, 530 und 646 ^{grm}. Nach 36 bezw. 48 und 50 Stunden gingen alle diese Hühner zu Grunde und zeigten bei der Autopsie die charakteristischen Merkmale der Infection. Das Blut der drei letzten Hühner blieb steril.

Von derselben filtrirten Emulsion, womit die Hühner 117, 118 und 119 injicirt worden sind, injicirten wir subcutan 1 ^{ccm} einer jungen Henne von 495 ^{grm}, Tod nach 31 Stunden. Exp. 123.

Auch von dem Blute dieser jungen Henne wurde mittels einer Impfnadel einem jungen Huhne von 418 ^{grm} eine subcutane Injection gemacht. Tod nach 30 Stunden. Exp. 124.

Von derselben filtrirten und sterilen Emulsion injicirten wir noch:

a) einem Staare einen Tropfen in die Peritonealhöhle. Tod nach 55 Stunden. Exp. 125;

b) einem anderen Staare drei Tropfen subcutan. Tod nach 60 Stunden. Exp. 126;

c) einem ausgewachsenen Spatzen einen Tropfen subcutan. Tod nach 25 Stunden. Exp. 126;

d) einem anderen ausgewachsenen Spatzen einen Tropfen in die Peritonealhöhle. Tod nach 18 Stunden. Exp. 127;

e) einer jungen Taube 1 ^{ccm} in die Peritonealhöhle. Ueberlebt. Exp. 128;

f) einer ausgewachsenen Taube 1 ^{ccm} subcutan. Ueberlebt. Exp. 129.

2. Das Blut von vier Hühnern, welches in der Agonie dieser Thiere gesammelt wurde, verdünnten wir im Verhältnisse von 1:60 und filtrirten es mittels der Filterkerze Chamberland, Marke F, mit einem Drucke, der nie 1·5 Atmosphären überstieg. Die Filterkerze wurde vorher controlirt, ebenso die Emulsion, welche steril blieb. Von dem Filtrate, das bei der Cultur gleichfalls steril blieb, injicirten wir 2 ^{ccm} in die Peritonealhöhle eines gesunden Hähnchens von 698 ^{grm}. Tod nach 80 Stunden. Exp. 130. Einem anderen Hähnchen von 495 ^{grm} wurden 2 ^{ccm} in die Brustmuskeln injicirt. Tod nach 63 Stunden. Exp. 131.

Das Blut dieser zwei letzten Hühner erschien bei den Culturen steril; bei Inoculationen in kleinsten Quantitäten mittels einer Impfnadel unter die Brusthaut bei zwei gesunden Hühnern von 450 und 470 ^{grm} trat der Tod nach 40 bezw. 45 Stunden ein. Exp. 132 u. 133.

3. Das im Verhältnisse von 1:50 emulsionirte Blut von drei Hühnern wurde durch eine Chamberland'sche Filterkerze, Marke K, filtrirt und zwar mit einem Drucke, der nie höher als 1·5 Atmosphären war. Das Filtrat erschien im Gegensatze zu dem, welches mit dem Berkefeld'schen Filter und mit der Chamberland'schen Filterkerze, Marke F, erhalten wurde (durch Hämoglobin war dieses immer intensiv gefärbt), fast ganz farblos.

Von dem Filtrate, welches bei den Culturen steril blieb, wurden zwei Hühnern von 585 und 547 ^{grm} je 2 ^{ccm} in die Peritonealhöhle injicirt. (Exp. 134, 135); einem anderen Huhne von 625 ^{grm} injicirten wir 5 ^{ccm} gleichfalls in die Peritonealhöhle. Alle drei Thiere blieben am Leben.

Die von uns gemachten Experimente mit Filtration waren 30. Wir konnten uns immer davon überzeugen, dass die durch die Filter von Berkefeld und Chamberland, Marke F, welche die Bacillen des Karbunkels, des Colons und die pyogenen Staphylokokken zurückhielt, erhaltene Flüssigkeit, ebenso wie das Blut in toto, eine Infection hervorrufen kann, und dass in Folge dessen das Blut der mit jener Flüssigkeit behandelten Thiere die inficirenden Eigenschaften des Blutes der Thiere, welche auf natürlichem Wege erkranken, besitze, dass man ferner, wenn die Filtration mit dem Chamberland'schen Filter, Marke K, und zwar mit einem Drucke, der nicht $1^1/_2$ Atmosphären übersteigt, ausgeführt wird, eine unschädliche Flüssigkeit erhält, wenigstens bei Dosen, die wir angewendet haben. Es würde sich also auch hier um einen Virus handeln, welcher im Unterschiede der gewöhnlichen infectiösen Bakterien, gewisse Filter passirt, durch welche diese letzteren Bakterien gewiss nicht passiren,

und welcher andererseits von anderen Filtern, durch welche andere Virusarten passiren, zurückgehalten wird.

Da wir der Kürze wegen nur über einen Theil der Experimente berichtet haben, so wollen wir noch erwähnen, dass wir in einer Reihe von Versuchen denselben Virus 3 Mal durch den Berkefeld'schen Filter bezw. durch die Thiere passiren liessen, und dass derselbe sich immer activ erwies, indem er nicht etwa als toxischer Stoff, sondern als wirklicher Virus, der die Fähigkeit hatte, sich in dem inoculirten Thiere zu vermehren, verhielt. Ausserdem vermochten wir nachzuweisen, dass dieselben Resultate, welche die filtrirte Blutemulsion ergab, auch mit der Emulsion der Eingeweide (Herz, Lungen, Leber, Milz, Nieren) erzielt werden konnte. Die Emulsion vom Gehirne und vom Rückenmarke ergab zwar in den zwei Experimenten, die wir damit anstellten, negative Resultate, allein dies ist nicht befremdend, weil auf Grund unserer Versuche behauptet werden kann, dass die Quantität des Virus in diesen Organen eine viel geringere ist als in anderen, und zwar wegen der geringeren Vascularisation derselben.

Mikroskopische Prüfung der Filtrate.

In der Erwartung, dass man bei der mikroskopischen Untersuchung des Virus, der von den seine Unsichtbarkeit bewirkenden Stoffen befreit ist, bessere Resultate erhalten dürfte, als durch die Untersuchung des Blutes, haben wir zu wiederholten Malen sowohl an frischen, wie an fixirten und in verschiedener Weise gefärbten (S. 207) Präparaten die Filtrate der Berkefeld'schen und Chamberland'schen Filter F, und zum Vergleiche auch das Filtrat vom Chamberland'schen Filter K untersucht. Wir haben jedoch gar keine positiven Resultate erzielt. In den fixirten und gefärbten Präparaten des Filtrats der Berkefeld'schen und Chamberland'schen Filter F sieht man bei Anwendung des Obj. apocr. Zeiss und des Compensationsoculars 8 sehr feine Granulationen, an denen jedoch keine charakteristische Form zu erkennen ist und denen man noch weniger eine specifische Bedeutung zuschreiben kann, denn wenn Präparate des Filtrats einer Blutemulsion vom Blute eines gesunden Huhnes in derselben Weise behandet werden, dann erhält man Bilder, welche von den ersteren nicht unterschieden werden können.

Versuche von Culturen des Filtrats.

Wir versuchten auch die Cultur des Filtrats, und zwar auf allen denjenigen Nährsubstraten, die für das Blut angewendet worden sind.

Die Ergebnisse waren jedoch negativ. Da das Filtrat einigermaassen verdünnt war, so verwendeten wir in einigen Experimenten nicht unbeträchtliche Quantitäten desselben auf die flüssigen Nährsubstrate, d. h. $^1/_4$, $^1/_2$ und bis 1 ccm. Die Versuche blieben jedoch immer resultatlos.

Weitere Versuche von Culturen des Virus des Blutes.

Trotz der früheren negativen Erfolge, die wir mit den Culturen des Blutes und des Filtrates erzielt haben, versuchten wir nochmals die Cultur des Virus des Blutes in toto, weil die letzten Experimente uns gezeigt haben, dass derselbe im Blute in grösserer Quantität vorhanden sei.

Die festen Substrate ergaben auch dies Mal negative Resultate; die flüssigen Substrate jedoch, namentlich aber das Serum von Hühnern, die peptonisirte Fleischbrühe von Hühnern und vom Kalbe, in leicht alkalischem Zustande, liessen bessere Erfolge erwarten. In der That brachten wir ein kleines Tröpfchen Blut in einen kleinen Ballon mit 50 ccm Fleischbrühe und nach 24stündigem Aufenthalte im Thermostaten injicirten wir 0·5 ccm subcutan einem Huhne. Es starb das Thier. Gleichzeitig machten wir eine zweite in einer gleichen Quantität Fleischbrühe mit einem Tröpfchen des ersten Ballons und nach 24stündigem Aufenthalte im Thermostaten injicirten wir davon dieselbe Quantität, wie früher einem zweiten Huhne. Auch dieses starb. Wir wiederholten diese Cultur in einer gleichen Quantität von Fleischbrühe, die gleichfalls 24 Stunden lang im Thermostaten gehalten wurde und injicirten, wie früher, einem dritten Huhne. Dieses blieb jedoch am Leben. Die Fleischbrühe war in allen drei Fällen klar und steril rücksichtlich der mikroskopisch nachweisbaren Bakterienformen. Diese Versuche wurden öfters wiederholt und zwar mit Elimination jener Ballons, welche durch von Bakterien herrührende Unreinlichkeiten trübe wurden. Allein trotz der mehrfachen Versuche fanden wir, dass bloss die ersten zwei Culturen in Fleischbrühe wirksam waren.[1]

Vom Serum vom Truthahn war auch die dritte Cultur virulent, aber nicht weiter und wir konnten uns bei Fortsetzung der Untersuchungen überzeugen, dass unsere Culturversuche nicht zu einer wirklichen Cultur des Virus führten, sondern zu Verdünnungen desselben, die aber noch virulent waren. Dies beweisen die folgenden Experimente:

Eine kleine Blutmenge wurde mittels Platinschlinge auf 500 ccm Fleischbrühe übertragen; wir mischten sehr sorgfältig die Flüssigkeit in einem Ballon und entnahmen dann diesem:

[1] Auch wenn die Ballons zufällig verunreinigt werden, oder wenn das Blut nicht, wie wir oben empfohlen haben, dem agonisirenden oder soeben verstorbenen Thiere entnommen wird und deshalb schon das Bacterium coli enthält, kann man zuweilen eine zweite activ wirkende Cultur erhalten.

1. gleichfalls mit der Platinschlinge eine Quantität so klein wie die erste und übertrugen sie in einen zweiten Ballon, der gleichfalls 500 ^{ccm} Fleischbrühe enthielt; 2. 4 ^{ccm}, die in die Peritonealhöhle eines Huhnes von 350 ^{grm} (Nr. 203) injicirt wurden.

Nach gründlicher Mischung des Inhaltes des zweiten Ballons entnahmen wir demselben 4 ^{ccm} und injicirten diese Quantität einem Hähnchen von 385 ^{grm} (Nr. 204), dann wurden beide Ballons in den Thermostaten gelegt und verblieben darin 24 Stunden. Nach Ablauf dieser Zeit injicirten wir:

1. 4 ^{ccm} der Fleischbrühe des ersten Ballons einer jungen Henne von 500 ^{grm} (Nr. 206) und 2. 4 ^{ccm} der zweiten Cultur einer jungen Henne von 480 ^{grm} (Nr. 207).

Die Hühner (Nr. 203 u. 204), denen die Fleischbrühe sofort nach der Ueberpflanzung inoculirt wurde, starben nach 46 bezw. 80 Stunden.

Die junge Henne (Nr. 206), die von der Fleischbrühe des ersten im Thermostaten gelegenen Ballons erhielt, starb nach 63 Stunden; die junge Henne (Nr. 207), welche mit der zweiten, 24 Stunden lang im Thermostaten gewesenen Cultur inoculirt wurde, blieb am Leben.

Die erste und die zweite Fleischbrühe waren somit sofort nach der Ueberpflanzung, als man noch nicht von einer Cultur reden konnte, virulent und die erste conservirte, obwohl in etwas geringerem Maasse, die Virulenz nach 24stündigem Aufenthalte im Thermostaten; die zweite büsste sie trotz derselben Behandlungsweise ein.

Wir wiederholten dieses Experiment und zwar mit Anwendung einer physiologischen Kochsalzlösung, und erhielten die gleichen Resultate. Es scheint uns deshalb bewiesen zu sein, dass es sich nicht um wahre Culturen, sondern eher um Verdünnungen handelt. Und da die Temperatur des Thermostaten im Gegensatze zu unserer Erwartung eine verdünnende Wirkung auf den dem thierischen Körper entnommenen Virus auszuüben schien, wiederholten wir die Experimente bei niedrigeren Temperaturen und auch bei Temperaturen eines Eiskellers (7 bis 10° C.) indem ganz geringe Quantitäten des Virus 1, 2, 3 bis 8 12 Tage lang in beträchtlichen Quantitäten von Fleischbrühe, in physiologischer Kochsalzlösung und in anderen Flüssigkeiten gehalten wurden. Derartige Culturen erwiesen sich activ gleich nach der Mischung, zeigten aber gar keine Zunahme der Virulenz, im Gegentheile eine in geringem Grade progressive Abnahme derselben.

Die kleinste tödtliche Dosis bei Hühnern.

A. Blut. Es wurden zwei Methoden angewandt:

1. Durch genaue Wägungen bestimmten wir die Blutquantität, welche durch eine ganz kleine Schlinge eines feinen Platinfadens aufgefangen

werden kann. Diese kleine Blutquantität, d. h. 0·0002 grm [1] übertrugen wir in verschieden grosse Behälter, die 250, 500, 750, 1000, 2000, 3000, 4000 ccm einer physiologischen Kochsalzlösung enthielten. Wir vermischten nach der Uebertragung in der möglichst genauen Weise und injicirten dann 4 ccm in die Peritonealhöhle, ebenso viel Hühnern von 400 bis 600 grm Gewicht, wie die Zahl der Verdünnungen war.

Wir haben auf diese Weise mit Sicherheit constatiren können, dass der Ballon von drei Litern, in den wir 0·002 grm Blut übertragen haben, noch virulente Eigenschaften hatte, d. h. dass der im Verhältnisse von 1:1·500000 verdünnte Virus die Hühner bei Injectionen von 4 ccm in das Peritoneum tödtete.

2. Diese Methode ist leicht auszuführen, ist aber nicht exact, denn sie kann zu beträchtlichen Irrthümern führen, d. h. eine zu geringe Schätzung veranalassen, wegen der Schwierigkeit schnell und ohne besondere Vorrichtungen in grossen Flüssigkeitsmengen eine gründliche Mischung auszuführen. Wir haben deshalb noch andere Bestimmungen ausgeführt, indem wir uns einer Reihe von kleinen Ballons mit je 100 ccm Fleischbrühe bedienten, in denen nach gründlicher Mischung Ueberpflanzungen in Serien ausgeführt worden sind. Wir konnten auf diese Weise feststellen, dass das im Verhältntnisse von 1:125000000 verdünnte Blut bei Injection von 4 ccm in eine junge Henne von 370 grm in 60 Stunden den Tod herbeiführte. Wir müssen aber zugeben, dass bei Application eines ursprünglich stärkeren oder in zweckmässiger Weise in seiner Wirkungskraft verstärkten Virus noch viel höhere Zahlen erzielt werden können. Den Virus, mit dem die erwähnten Bestimmungen gemacht worden sind, haben wir nur zufällig genommen, und erst nachträglich sehen wir beim Nachschlagen in unserem Register, dass derselbe vom Huhne (Nr. 202) herstammte, welches 62 Stunden nach Injection einer Blutemulsion vom Huhne in physiologischer Kochsalzlösung, die 9 Tage lang im Eiskeller

[1] Um solche kleine Quantitäten auffangen zu können, ist ausser der Feinheit des Platinfadens und der Schlinge nothwendig, dass die Flüssigkeit, wie ein Schleier, bloss die Oese bedecke; deshalb ist es nothwendig, dass man mit frischem Blute arbeite, denn sonst, wenn nämlich das Blut bei beginnender Coagulation anfängt klebrig zu werden, bilden sich seitlich von der Oese zwei convexe Vorsprünge, die einer biconvexen Linse gleichen, und in diesem Falle erhält man eine bedeutend grössere Quantität, die die erwünschte Menge vierfach und auch mehr übertrifft. Man könnte dasselbe Resultat auch mit einem geradlinigen Faden erhalten, welcher derart ausgezogen ist, dass die Spitze nicht grösser als die einer sehr feinen Sticknadel oder anderer ähnlicher Nadeln wäre; allein die Quantität des auf diese Weise gesammelten Materiales wäre nicht constant u. s. w. wegen der Schwierigkeit, die man hätte, um die Nadel immer gleichmässig tief einzutauchen.

lag, zu Grunde ging. Der Virus war also zu schwach im Verhältnisse zu anderen, von denen in dieser Arbeit Mittheilung gemacht wurde.

Wir haben Grund anzunehmen, dass bei Bestimmung der Virulenz dem Umstande Rechnung getragen werden muss, dass die chemische Beschaffenheit auch der gewöhnlich zur Anwendung kommenden Flüssigkeiten, wie Fleischbrühe, physiologische Kochsalzlösung, nicht ohne Einfluss auf die Virulenz der Verdünnungen sein dürfte, und wir behalten uns vor, über diesen Punkt noch weitere Untersuchungen zu machen. Es erhellt aus den Ergebnissen unserer Experimente die Nothwendigkeit, bei den Untersuchungen immer die kleinste tödtlich wirkende Dosis des den Thieren auf natürlichem Wege entnommenen Virus zu bestimmen, ehe man die Reproduction desselben mittels künstlicher Nährsubstrate vornimmt; diese Virus nämlich bringen in den Nährflüssigkeiten nicht jene abmessbaren Modificationen hervor, welche von gewöhnlichen Bakterien verursacht werden, sie können aber doch in beträchtlichem Grade virulent sein und bedeutende Verdünnungen ertragen, so dass Verwechselungen mit einer Cultur nicht unmöglich sind.

B. Filtrate. Die Filtrate, welche mit den Berkefeld'schen und Chamberland'schen Filtern F erhalten werden, haben eine viel geringere Virulenz als das Blut in toto und wir fanden, dass bei Injection des frischen Filtrates einer Blutemulsion von 1:160 in das Peritoneum 4 ^{ccm} der kleinsten tödtlichen Menge entsprachen. Bei Anwendung stärkerer Verdünnungen oder kleinerer Quantitäten jener Verdünnung starben die Hühner nicht.

Vitale Resistenz des Virus.

Unsere diesbezüglichen Experimente sind, da sie erst vor Kurzem begannen, noch nicht ausreichend; wir beschränken uns deshalb hier bloss auf die Mittheilung der bis jetzt erzielten sicheren Daten und behalten uns vor, in einer nächsten Arbeit noch das Weitere mitzutheilen.

Conservation. Das Blut und die Exsudate der geschlossenen Körperhöhlen, die den Thieren gleich nach dem Tode oder sub finem vitae mittels einer Pasteur'schen Pipette entnommen, sodann verschlossen und an einem frischen Orte im Dunkeln aufbewahrt werden, bleiben ganz sicher 45 Tage lang virulent.[1] Es ist dies eine gute Conservationsmethode des Virus.

Das spontan getrocknete und im Dunkeln aufbewahrte Blut ist noch

[1] Vielleicht dauert die Virulenz noch eine viel längere Zeit an.

nach 22 Tagen virulent[1]; nach 42 Tagen büsst es aber für die Hühner die Virulenz ein.

An der Luft und im diffusen Sonnenlichte bleibt es 15 Tage lang virulent.

Beim Stehen, 40 Stunden lang während der heissesten Sommertage, geht die Virulenz verloren.

Eine Blutemulsion in physiologischer Kochsalzlösung im Verhältnisse von 1 : 60 bewahrt im Dunkeln und an frischem Orte zum Theil 14 Tage lang ihre Virulenz.

Eine concentrirtere Blutemulsion in physiologischer Kochsalzlösung (1 : 15), erwies sich bei Aufbewahrung im Eisbehälter im Dunkeln noch nach 49 Tagen steril. Wir injicirten davon 2 ^{ccm} in das Peritoneum eines Hähnchens von 970 ^{grm}. Es starb das Thier nach 40 Stunden und zeigte alle Zeichen einer typhösen Infection (Exp. 232). Um uns hiervon zu überzeugen, machten wir mittels einer in das Blut getauchten Impfnadel eine subcutane Ritzung an einer jungen Henne von 400 ^{grm} und gaben dann von den Eingeweiden jenes Hähnchens zwei erwachsenen Käuzchen, die seit mehr als einem Monate im Laboratorium waren, zu fressen. Das Hennchen starb nach 32 Stunden (Exp. 233) und von den Käuzchen starb das eine nach 68, das andere nach 71 Stunden (Exp. 233bis und 233ter).

Eine andere gleichfalls concentrirte Emulsion von 49 Tagen, welche mit Schimmel verunreinigt war, ergab negative Resultate. Eine dritte Emulsion, deren Concentration nicht notirt wurde, die aber steril und 80 Tage alt war, erwies sich unschädlich. Die Filtrate verlieren ihre Virulenz viel früher.

Wirkung der desinficirenden Mittel. Unsere Untersuchungen nach dieser Richtung hin sind gering an Zahl und wurden bloss aus praktischen Gründen, d. h. zu prophylaktischen Zwecken gemacht, um den an uns gerichteten Anforderungen um Rathschläge Genüge leisten zu können. Wir wendeten deshalb auch nur jene wenigen desinficirenden Substanzen an, welche beim Bestehen infectiöser Krankheiten in der Prophylaxis sich besser empfehlen:

1. Wasserdampf bei 100°. Der Virus geht hierbei nach 5 Minuten gewiss zu Grunde.

2. Erwärmung in Wasser. Es wurde versucht, Temperaturen zwischen 42° C. (mittlere Temperaturen bei unseren normalen Hühnern) und 100° C., d. h. 45°, 50°, 55°, 60°, 65°, 70°, 75° und 100° und zwar mit frische

---

[1] Der Virus der Cholera der Hühner (Blut) widersteht, wie aus den genauen Experimenten von Kitt (a. a. O. S. 36) hervorgeht, der Austrocknung nicht länger als 5 Tage.

virulenter Blutemulsion in physiologischer Kochsalzlösung im Verhältnisse von 1:200. Ein Huhn von 700 grm, dem wir 4 ccm jener Emulsion, die 5 Minuten lang bei 60° erwärmt wurde, in das Peritoneum injicirten, starb nach 70 Stunden (Exp. 242).

Ein Hähnchen von 865 grm, dem in derselben Weise 4 ccm der 3 Min. lang bei 65° erwärmten Emulsion injicirt wurden, überlebte. Alle anderen Hühner, denen der noch in höherem Grade erwärmte Virus injicirt wurde, blieben gleichfalls am Leben.

In kochenden Lösungen geht der Virus augenblicklich zu Grunde.

3. Kalkmilch (40 Procent) frisch zubereitet. Wirkung sicher und unmittelbar.

4. Sublimat (1 pro mille) mit Zusatz von 5 pro mille gewöhnlicher Salzsäure. Wirkung unmittelbar.

5. Laplace'sche Mischung (5 Procent). Effect sicher und unmittelbar. Alle diese drei chemischen desinficirenden Substanzen erwiesen sich als sehr gute nicht nur bei den Experimenten im Laboratorium, sondern auch in der Prophylaxis.

Ist das Fleisch der an der Seuche verstorbenen Hühner schädlich?

Gewöhnlich wird angenommen, dass das Fleisch der Hühner, die an den septicämisch-hämorrhagischen Formen erkrankt oder gestorben sind, ohne jegliche Gefahr vom Menschen gegessen werden können, und es werden zahlreiche Beispiele von Stallknechten, Laboratoriumsdienern, Bauern u. s. w. angeführt, die während einer Seuche zu wiederholten Malen vom Fleische inficirter Hühner assen, ohne irgend einen Schaden davon gehabt zu haben. Sicherlich wurden auch während der in Rede stehenden Seuche, trotz der zweckmässigen und strengen Maassregeln, welche von den Sanitätsbehörden der Gemeinden und der Provinz getroffen worden sind, nicht wenige inficirte Hühner getödtet und heimlich verkauft und sicherlich dienten auch viele in Folge der Infection auf natürlichem Wege zu Grunde gegangene Hühner als Nahrung, ohne dass man den Personen irgend welche directe schädliche Folgen hätte nachweisen können. Wir können deshalb keinen ätiologischen Zusammenhang zwischen der Seuche der Hühner und der beträchtlichen Steigerung der Mortalität, welche in Folge von enteritischen Formen im laufenden Jahre, gegen Ende des Frühlings und in den ersten Sommermonaten, also gleichzeitig und wenige Zeit nach der Seuche der Hühner in der Gemeinde von Modena zu beobachten war, annehmen; und dies um so mehr, als die ungünstigen Zustände der Wasserversorgung und anderer wichtiger hygienischer Factoren mehr als hinreichend sind, um eine Zunahme der in der Gemeinde von

Modena schon normaler Weise grossen Mortalität, im laufenden Jahre in Folge der erwähnten Krankheiten, erklären zu können.[1] Doch kamen leider zu spät, um Untersuchungen anstellen zu können, einige Fälle von schwerer fieberhafter Gastroenteritis mit Icterus, langsamer Heilung und langer Convulescenz in der Provinz vor, welche dem Gebrauche des vielleicht nicht in genügender Weise gekochten Fleisches von in der Seuche inficirten Hühnern nachfolgten, und über ähnliche Erkrankungen; wegen derselben Ursachen berichtete auch Herr Dr. Caravaggi, Sanitätschef der Provinz Modena, in der Sitzung vom Juli laufenden Jahres dem Sanitätsrath der Provinz.

Alfonso Palmieri und Ildebrando Muttini, Diener unseres Institutes assen, mit unserer Erlaubniss, zu wiederholten Malen erst wenige Gramme dann grössere Quantitäten von dem Fleische der Hühner, bezw. von den scheinbar nicht alterirten Brustmuskeln und den hinteren Extremitäten der Hühner, welche im Laufe der Experimente gestorben sind. Die Muskeln wurden erst ungefähr eine Stunde lang und dann nach Behandlung mit Gewürzen nach Art der Bereitung des sogen. „polpettone" nochmals gekocht. Die Brühe wurde weggegossen. Die Diener fanden das Fleisch unschädlich und gut, und mit Bedauern vernahmen sie, dass in Folge des Auftretens der erwähnten Fälle von Fleischvergiftung, die Benutzung des Fleisches der erkrankten Thiere verboten und wir selbst die secirten Hühner gleich nach der Nekroskopie in eine starke Laplace'sche Mischung warfen. Ohne den angedeuteten Fällen grosse Bedeutung zuschreiben zu wollen, glauben wir doch, dass es nicht rationell sei, dem Publicum gegenüber dem Fleische der an exsudativem Typhus zu Grunde gegangenen Hühner alle Schädlichkeit abzusprechen; denn der Bauer z. B. macht keine exacten Unterscheidungen zwischen Muskelfleisch und den Därmen und verzichtet nicht leicht auf den Magen und namentlich auf die Leber, die wegen des grossen Blutreichthumes enorme Quantitäten des Virus enthält. Ausserdem kochen die Bauern und überhaupt die Angehörigen der niederen Volksklassen bei uns gewöhnlich das Hühnerfleisch nicht, sondern backen es nur in einer oberflächlichen Weise, so dass das Blut und das Fleisch in den tieferen Theilen noch roth bleiben und der Virus gewiss nicht zerstört wird. Die Unschädlichkeit des Virus des exsudativen Typhus der Hühner scheint uns aber noch nicht mit Sicherheit erwiesen zu sein, um ohne Weiteres, entgegen den Sanitätsbestimmungen, den Gebrauch des Fleisches der daran erkrankten Hühner erlauben zn können. Uebrigens sind bezüglich der Cholera derselben

---

[1] A. Maggiora, Relazione della Commissione tecnica municipale per lo studio dei provedimenti relativi all' acqua potabile. Modena, Typ. Toschi, 1900.

Thiere, von der behauptet wurde, dass das Fleisch der daran erkrankt gewesenen Hühner für den Menschen ganz unschädlich sei, Thatsachen bekannt geworden, welche dieser Annahme widersprechen.

Zürn[1] erwähnt, dass einer seiner Bekannten an sich selbst erproben wollte, ob dass gekochte Fleisch eines Huhnes, das die ersten Zeichen der typhoiden Infection zeigte, schädlich wäre oder nicht. Derselbe liess deshalb das Fleisch kochen, trank die Brühe, ass von dem Fleische und hatte dann einen Intestinalkatarrh, der zwei Tage lang andauerte.

Zürn sagt, dass, obwohl die grosse Mehrzahl der Menschen ohne Schaden das Fleisch erkrankter Hühner esse, doch gewisse Personen in der Folge erkranken, dass ferner in Folge der Verzehrung von erkrankten Hühnern und von anderen Vögeln auch Sterbefälle vorkamen; da aber derartige Vorfälle nicht den Gegenstand besonderer Aufmerksamkeit bildeten, so wurde die Infectionsart der Hühner in denselben nicht speciell bestimmt. Dass der Virus der Cholera der Hühner beim Eindringen in unseren Organismus durch kleine Wunden Eiterherde hervorrufen könne, wurde schon von Marchiafava und Celli[2] gezeigt. Aus den angeführten Gründen sind wir der Meinung, dass die Erkrankungen, welche nach dem Gebrauche des Fleisches erkrankter Hühner auftreten, eine besondere Aufmerksamkeit von Seiten der Aerzte verdienen, und dass es wünschenswerth wäre, wenn die Collegen über die in ihrer Praxis vorkommenden Fälle berichten würden. Ferner halten wir bei dem gegenwärtigen Stande der Frage dafür, dass, da die constante Unschädlichkeit des Fleisches der von irgend einer der mannigfaltigen Formen der hämorrhagischen Septicämie afficirten oder in Folge der Krankheit gestorbenen Thiere noch nicht erwiesen ist, da ausserdem die Leute, welche das Fleisch von erkrankten Hühnern essen, auf die Därme nicht verzichten wollen und dieselben auch nicht gehörig kochen; da ausserdem durch Manipulirung und durch den Transport der erkrankten Thiere oder von Theilen derselben, namentlich der Eingeweide, die Gefahr einer Ausbreitung der Seuche besteht, das Fleisch der erkrankten Hühner, ohne Rücksicht auf die Varietät, Grad oder Form der Krankheit, sowohl im Beginne der Infection als auch bei spontanem Tode in Folge derselben, mit derselben Strenge, wie das Fleisch von Thieren, die an Milzbrandinfection erkrankt sind, behandelt werden soll.[3]

---

[1] *Sectionsberichte der Dresdener Blätter für Geflügelzucht.* 1. Februar 1883. Section Nr. 541. Nach Kitt, a. a. O. S. 63. [2] A. a. O. S. 364.

[3] Das Ministerium für Agricultur, Handel und Industrie (Allgemeine Direction für die Agricultur-Abtheilung) hat im laufenden Jahre Instructionen über die Cholera der Hühner erlassen, die von Dr. Antonio Barpi von Treviso redigirt worden sind und sehr nützliche und praktische prophylaktische Normen enthalten.

Infectionsquellen. Es erhellt aus unseren Untersuchungen, dass als Infectionsherde die Excrete und Secrete der erkrankten Thiere, das Fleisch derselben, die Säfte und Eingeweide, ferner alles, was mit jenen in Contact geräth, angesehen werden müssen.

Verbreitungswege der Infection. Die Krankheit breitet sich durch directen und indirecten Contact aus. Es genügt, wie wir nachgewiesen haben, ein gesundes Huhn in einen Käfig zu setzen, in welchem ein erkranktes sich befindet, oder auch in einen nicht desinficirten Käfig, in welchem ein Huhn in Folge der Infection gestorben ist, damit eine Infection der gesunden Thiere erfolgen könne. Auf directem Wege erfolgt die Infection, wenn z. B. die Hühner sich mit dem Schnabel picken, oder, und zwar viel öfters, in indirecter Weise, indem die erkrankten Thiere sofort das Wasser der Trinkbehälter oder das Futter, den Fussboden und die Wände der Käfige verunreinigen. Beim Auftreten von einigen Fällen der Krankheit auf dem Lande wird die Diffusion oft von den Bewohnern selbst vermittelt, unter welchen sich immer Leute befinden, die in heimlicher Weise mit dem Fleische von verdächtigen oder inficirten Thieren Handel treiben, denen die Hühner noch während des Lebens oder nach dem Tode geschenkt oder zu ganz geringen Preisen verkauft werden. Solche Leute verwenden das Fleisch und werfen die Eingeweide einfach auf den Misthaufen. Die Hühner, welche dann auf diesen zu scharren kommen, inficiren sich und verschleppen die Krankheitskeime. Leicht ist die Ausbreitung der Infection namentlich an Orten, wo, wie es z. B. am Lande sehr häufig vorkommt, die Hühner nicht abgeschlossen werden, sondern frei herumgehen. Ferner wird die Diffusion der Infection sehr

---

Wir können aber trotzdem, mit Rücksicht auch auf den Umstand, dass die profanen Leute unter dem Namen der Cholera der Hühner oder Cholera der Vögel die verschiedenen Formen der hämorrhagischen Septicämie der Hausvögel verstehen, nicht der unbestimmten Behauptung, welche in den gedachten Instructionen auf S. 2 enthalten sind, beistimmen. Es heisst nämlich dort: „Unter den Vierfüssern haben bloss die Kaninchen Anlage zur Erkrankung. Der Mensch ist in absoluter Weise immun; er kann das Fleisch der inficirten Hühner ganz frei, ohne irgend welche schädliche Folgen, handhaben und verzehren. Doch bemerken wir, dass das Fleisch der erkrankten Vögel, wenn der Tod nach vielen Stunden oder namentlich wenn derselbe einige Tage nach Beginn der Krankheit erfolgte, abgemagert, unschmackhaft und wenig nahrhaft ist.“

Durch die Verbreitung eines nicht genügend begründeten Vertrauens auf die Güte des Fleisches von inficirtem Geflügel wird, unserer Meinung nach, ein Uebelstand hervorgerufen, der darin besteht, dass die prophylaktischen Maassregeln illusorisch werden oder ganz und gar ihren Werth verlieren; denn dieselben können nur dann volle Wirkungskraft haben, wenn sie von der Bevölkerung gewürdigt werden und wenn zu ihrer Bethätigung nicht behördliche Zwangsmaassregeln nothwendig sind.

häufig und in gefährlicher Weise durch solche Händler bewirkt, die inficirte Localitäten aufsuchen, in denen das Geflügel zu geringeren Preisen erkauft werden kann. Es muss aber zugegeben werden, dass zuweilen die Krankheit ganz unerwartet zum Ausbruche kommt, und ohne dass das Auftreten derselben durch Verschleppung auf dem Wege des Handels erklärt werden könnte. In derartigen Fällen hängt die Infection wahrscheinlich davon ab, dass die Hühner, welche auf dem Lande frei herumgehen, entweder mit Cadavern von inficirten Vögeln in Berührung kommen oder aber von Materialien fressen, welche mit den Excrementen solcher Thiere in Contact waren. Diese Art der Infection kann übrigens auch bei Hühnern vorkommen, welche an abgeschlossenen Orten gehalten werden, weil andere Vögel, wie Spatzen, Staare und noch andere infectionsfähige Vögel, welche die Hühnerhöfe aufzusuchen pflegen, das Contagium zu verbreiten vermögen.

Prophylaxis. Indem wir uns vorbehalten, prophylaktische Vorsichtsmaassregeln vorzuschlagen, falls die Versuche einer präventiven Cur, die in unserem Laboratorium im Gange sind, zu besseren Resultaten als den bis jetzt erhaltenen führen sollten, bemerken wir nur, dass die öffentlichen und privaten Vorsichtsmaassregeln, welche für die Cholera der Hühner angerathen werden (wir meinen die oben angedeuteten Instructionen des Ministeriums für Agriculturenangelegenheiten), auch beim exsudativen Typhus andwendbar sind.

Der Virus des exsudativen Typhus widersteht wohl länger der Austrocknung und der Einwirkung des Lichtes, zeigt aber ebenso wie der Virus des sehr acuten Typhus oder der Cholera bezw. der Pest der Vögel nur eine geringe Widerstandskraft gegenüber der Wärme und gegenüber den gewöhnlich angewendeten chemischen desinficirenden Mitteln.

Schlussfolgerungen.

Die von uns studirte Seuche ist eine Form der hämorrhagischen Septicämie, welche auch den klinischen Charakteren und den anatomischen Alterationen und aus ätiologischen Gründen zur Gruppe der sogenannten typhösen Krankheiten der Vögel im Sinne Rivolta und Delprato gehört oder als exsudativer Typhus im Sinne von Rivolta und Perroncito aufzufassen ist.

Im Darmcanale der inficirten Thiere findet man in grosser Quantität und zwar im Duodeum oft in Reincultur oder fast in Reincultur ein Coccobacterium der Gruppe des Bacterium coli, das von einem anderen Bacterium, welches normal, obwohl vielleicht in geringerer Menge, im

Dünndarm der Hühner und anderer gesunder Vögel vorkommt, nicht zu unterscheiden ist. Das erwähnte Bacterium findet sich nicht in den anderen Organen, oder im Blute und in den inneren Exsudaten der inficirten Thiere, welche sub finem vitae getödtet wurden und auch nicht in denjenigen, welche gleich nach dem Tode secirt werden; aber es lässt sich in den später secirten Thieren nachweisen in Folge einer postmortalen Migration.

Aus den Experimenten, welche mit den Culturen jenes Bacteriums gemacht worden sind, kann nicht geschlossen werden, dass dasselbe die Ursache der Krankheit sei; die Wirkung desselben kann nur als eine secundäre aufgefasst werden, und zwar im Sinne eines prädisponirenden oder eher eines Factors, welcher wegen seiner grossen Vermehrungsfähigkeit die Krankheit intensiver zu gestalten vermag.

Im Blute und in den verschiedenen Organen, inbegriffen auch das Centralnervensystem, ferner in den entzündlichen Exsudaten der Hühner und der inficirten Truthähne kommt ein Virus vor, welcher, bei Injection auch in Minimaldosen in gesunde Hühner, die Krankheit zu reproduciren vermag. Diesen Virus konnten wir, trotz der Anwendung von guten Untersuchungsmitteln, nicht nachweisen; es geht derselbe durch Filter hindurch, welche ganz sicher die Bacillen des Karbunkels, des Colons und die Staphylokokken zurückzuhalten vermögen; nach dem Durchgange durch den Filter verhält sich derselbe noch als echter Virus, welcher in dem befallenen Organismus sich zu vermehren vermag, und nicht als toxische Substanz. Wir glauben nicht, die Cultur des gedachten Virus erhalten zu haben, da wir die zweiten activen Ueberpflanzungen in Fleischbrühe und die dritten gleichfalls noch activen Ueberpflanzungen im Serum von Truthühnern nicht als echte Culturen ansehen können.

Der Virus ist pathogen, sowohl für die Gallinaceae, als auch für manche andere kleine Vögel und auch für Raubvögel; er ist unschädlich für die Hausenten und Wildenten, für Tauben, Kaninchen, Meerschweinchen und die weissen Mäuse.

Die Unschädlichkeit des Fleisches der erkrankten Hühner bezüglich des Menschen ist nicht in hinreichender Weise erwiesen; einige neuere Fälle scheinen das Gegentheil zu beweisen.

Der Virus zeigt beim Austrocknen eine grössere Resistenz als das an Bakterien reiche Blut in der Cholera der Hühner; es kann derselbe aber durch Erwärmung in Flüssigkeiten auf 65 ° C., in 5′ sterilisirt werden und wird rasch bezw. ganz unmittelbar durch die chemischen desinficirenden Substanzen, welche gewöhnlich angewendet werden, zerstört, die sanitätspolizeilichen Maassregeln, welche bei der Cholera der Hühner im Gebrauch sind, können auch für die in Rede stehende Seuche anempfohlen werden.

Von den Seuchen, welche vom epidemiologischen Standpunkte aus in letzterer Zeit beschrieben worden sind, hätte mit der von uns beschriebenen die grösste Aehnlichkeit, ja würde derselben vollständig entsprechen, diejenige, welche von Brusaferro in den benachbarten Provinzen von Parma und Reggio beobachtet worden ist. Dieser Autor hat jedoch, abgesehen davon, dass er aus den Hühnern ein pathogenes Bacterium isolirte, welches die Krankheit bei anderen Hühnern reproducirte, behauptet, dass das Blut der inficirten Thiere nie virulent sei, und dass das Centralnervensystem nie Alterationen zeige. Man kann deshalb für jetzt nicht sagen, dass Brusaferro es mit demselben Virus zu thun hatte, der bei unserer Seuche thätig ist. Es wäre erwünscht, wenn Brusaferro, falls er neue Fälle zu beobachten Gelegenheit hätte, seine Untersuchungen fortsetzen und sich über das Fehlen der Virulenz des Blutes und über die specifischen Eigenschaften der Reinculturen seines Mikroorganismus bei Injectionen in zweifellos gesunde Hühner überzeugen würde.

Es verdient dieses Argument wegen seiner Wichtigkeit die volle Aufmerksamkeit der Forscher.

Unsere Seuche hat viele Analogieen auch mit derjenigen, welche in der benachbarten Provinz von Ferrara vorkam, von Centanni und Savonuzzi beobachtet worden ist und nur um Weniges jener vorausging, so dass zwischen beiden Seuchen ein Connex zu bestehen scheint. Der Virus war in beiden Fällen unsichtbar und hatte gemeinschaftliche Charaktere.

Es bestehen jedoch einige Differenzen: In der Seuche von Ferrara nämlich starben in spontaner Weise auch die Enten und die Gänse, und der Virus von Centani und Savonuzzi war, obwohl in geringerem Grade als für die Hühner, pathogen auch für die Tauben. Unser Virus hingegen erwies sich den Enten und den Tauben gegenüber und zwar auch bei Injection von grossen Dosen, bei Tauben z. B. von Dosen, welche im Stande gewesen wären, mehr als 1000 Hühner zu tödten, unschädlich. Ehe wir aber eine verschiedene Natur der beiden Virus annehmen würden, halten wir es für nothwendig noch in anderen Varietäten von Tauben Untersuchungen zu machen, weil, wie bekannt ist und wie auch in jüngster Zeit von A. Aggazzotti[1] nachgewiesen worden ist, die verschiedenen Arten der Tauben eine sehr verschiedene physiologische Resistenz zeigen. Diejenigen, welche wir bis jetzt zu unseren Experimenten verwendeten, sind alle in unserem Laboratorium aufgezogen worden und sind durch Kreuzung einer belgischen Briefposttaubenrace mit einer

[1] A. Aggazzotti, Influenza della razza sulla resistenza dei colombi alle depressioni barometriche. *C. R. du Congrès internat. de Physiologie de Turin.* 1901.

einheimischen alten Race der sogenannten „Triganini modenesi" erhalten. Sie sind klein, d. h. erreichen nur ganz ausnahmsweise das Gewicht von 400 ^{grm}; sie zeigen sich sehr geschickt im Fliegen und sind sehr gefrässig, haben aber Disposition für die Cholera der Tauben. Es ist nicht unmöglich, dass man durch das Experimentiren von anderen Racen positive Resultate erhalten könnte und wir behalten uns deshalb vor, hierüber und über andere gegenwärtig in diesem Laboratorium im Gange befindliche Untersuchungen in einer anderen nächsten Arbeit Mittheilung zu machen.

Die vorliegende Arbeit befand sich in den Händen des Uebersetzers, als eine bedeutende Arbeit[1] von Prof. A. Lode, Director, und Dr. F. Gruber, Assistent des hygienischen Institutes in Innsbruck, unter dem Titel: „Bakteriologische Studien über die Aetiologie einer epidemischen Erkrankung der Hühner in Tirol" erschien.

Die von genannten Autoren studirte Krankheit ist in vielen Beziehungen ähnlich, wenn nicht gar identisch, mit der von uns beschriebenen Seuche. Auch sie war von einem Virus abhängig, welcher unverändert durch die Berkefeld'chen Filter passirte. Die minimale noch tödtlich wirkende Dosis des Virus von Lode und Gruber war noch geringer als die des von uns constatirten Virus.

Da dann seit der Zusendung dieser Notiz an die Redaction der Zeitschrift bis zur Publication derselben mehrere Monate verflossen sind, erschienen noch zwei andere Arbeiten in diesem Zeitraume, welche sich mit demselben Gegenstande beschäftigen. Die eine derselben ist die von Centanni[2], in welcher dieser Autor seine früheren Untersuchungen zusammenfasst und ausserdem die Resultate neuer Forschungen, namentlich die angetroffenen histologischen Läsionen bei inficirten Hühnern, mittheilt. Diese Läsionen sind dieselben, welche auch bei schwerer acuten Septikämie angetroffen werden. Bei Tauben, bei welchen Centanni die nervöse Form der Krankheit hervorrief, constatirte er entzündliche Processe verschiedenen Grades in den häutigen halbkreisförmigen Canälen und er beschreibt sie genau unter dem Namen der Semicirculitis specifica.

Die zweite Arbeit, in Form einer kurzen Note, rührt von Lode[3] her, in welcher dieser Autor die Resultate weiterer Experimente über die vitale

---

[1] *Centralblatt für Bakteriologie.* 1901. Bd. XXX. Nr. 16.
[2] Die Vogelpest. *Ebenda.* Abth. I. Bd. XXXI. S. 145.
[3] Notizen zur Biologie des Erregers der Kyanolophie der Hühner. *Ebenda.* S. 447.

Resistenz des Virus physikalischen und desinficirenden Agentien gegenüber, ferner die Resultate von Experimenten, welche er mit den Filtern von Berkefeld, Chamberland-Pasteur, Pukall, Hauser und Kitasato, ferner mit dem Filter Liliput (Firma Lautenschläger) erhielt, mittheilt. Die Experimente mit dem Filter Chamberland waren bei ihm immer negativ, die mit anderen Filter waren inconstant.

Centanni und Lode polemisiren in diesen Arbeiten über die Namen „Vogelpest“ und „Kyanolophie der Hühner“, womit sie die von ihnen studirte Seuche benannten. Wir möchten diesbezüglich nur bemerken, dass es sich, wie schon aus den oben angeführten bibliographischen Daten hervorgeht, nicht um eine neue Krankheit handelt, sondern um eine Krankheit, die schon seit mehr als 20 Jahren richtig beschrieben worden ist. Wir erachteten deshalb nicht für nothwendig, weder einen neuen Namen, noch ein gebräuchliches Synonymum für Hühnercholera, zur Bezeichnung der Krankheit einzuführen, und meinten vielmehr, dass es zweckmässiger und mit Rücksicht auf die Forscher, welche sich zuerst mit derselben beschäftigten, auch pflichtgemäss wäre, die von ihnen eingeführte Bezeichnung beizubehalten.

[Aus dem staatlichen serotherapeutischen Institute in Wien.]
(Vorstand: Prof. R. Paltauf.)

Zur Kenntniss des Mechanismus der künstlichen Immunität gegen Pest.

Von

Dr. Gottlieb Markl.

I.

In den Theorieen über den Mechanismus der erworbenen Immunität gegen Bakterien spielen entschieden die Phagocytose und die Bakteriolyse die Hauptrolle. Durch die Publication des Pfeiffer'schen Phänomens im Jahre 1894 schien jedoch die Bedeutung der Phagocytose — wenigstens für die Choleraimmunität — in Frage gestellt, da beim Pfeiffer'schen Phänomen die Vibrionen in der Bauchhöhle von Meerschweinchen extracellular zerstört wurden und die Thiere ohne Intervention der Phagocyten genasen.

Die Thatsache des Pfeiffer'schen Phänomens, die extracelluläre Umwandlung der Choleravibrionen in Kügelchen und schliesslich ihr Verschwinden aus dem Peritoneum unter dem Einflusse des Immunserums konnte von Niemandem bestritten werden; aber die Bedeutung dieser Erscheinung, welche Pfeiffer derselben für den Mechanismus der Immunität beimass, wurde durch mehrere Arbeiten französischer Forscher abgeschwächt.

Metschnikoff hat den Pfeiffer'schen Versuch nachgeprüft und constatirt, dass die Auflösung der Kügelchen nicht extracellular, sondern im Protoplasma der Phagocyten stattfindet.

Im Pfeiffer'schen Versuche werden nach Metschnikoff die Phagocyten abgeschwächt: es kommt zur Phagolyse. Stärkt man jedoch die Phagocyten durch 24 Stunden vorher gemachte Bouilloninjection, dann kommt es nicht mehr zur Phagolyse, und in Folge dessen bleibt auch das Pfeiffer'sche Phänomen aus.

Nach Bordet ist die Art der Wirkung des präventiven Serums die, dass die präventive Substanz in das Protoplasma der Leukocyten eindringt, sich darin mit der baktericiden Substanz mischt und die aufgenommenen Vibrionen in Kügelchen umwandelt. Schädigt man theilweise die Leukocyten, so lassen sie die baktericide Substanz diffundiren und es kommt zu extracellulärer Kügelchenbildung — zum Pfeiffer'schen Phänomen.

Nach Pfeiffer soll sich die Transformation der Vibrionen in Kügelchen auch im subcutanen Gewebe abspielen. Das ist aber nach Versuchen Salimbeni's nicht der Fall, wenn man dabei jede Hämorrhagie sorgfältig vermeidet. Dies hat auch Cantacuzène experimentell bestätigt und gezeigt, dass jene Substanz, welche die Choleravibrionen in Kügelchen umwandelt, in Leukocyten enthalten ist, denn die Kügelchenbildung ging auch im subcutanen Bindegewebe vor sich, wenn man der Pfeiffer'schen Mischung sterilen Eiter zugesetzt oder dieselbe in einen subcutanen Abscess injicirt hatte. Cantacuzène hat ferner die näheren Bedingungen für das Zustandekommen des Pfeiffer'schen Phänomens verfolgt und festgestellt, dass man den extracellularen Zerfall der Vibrionen in Kügelchen in keinem Falle der activen Immunität, sei sie angeboren oder erworben, beobachten kann; die Phagocytose war das einzige Agens, mittels welchen sich der Organismus gegen die Eindringlinge wehrte. Nur bei hypervaccinirten Meerschweinchen, oder solchen, welchen Vibrionen mit Immunserum injicirt wurden, kam es zu extracellulärer Kügelchenbildung. Im weiteren Verlaufe wurden die Kügelchen von polynucleären Leukocyten aufgenommen.

Nach Cantacuzène ruft das Immunserum Leukocytose und Phagolyse hervor, welch' letztere zur Transformation in Kügelchen führt. Die Schnelligkeit der Abwehr (Kügelchenbildung und Phagocytose) sei die Bedingung für das Genesen des Thieres, denn wenn man die Activität der Leukocyten (durch Opiumnarkose z. B.) auf einige Zeit aufhebt, überleben die narkotisirten Immunthiere nur um einige Stunden die Controlthiere, welche nicht immunisirt waren.

Also — meint Cantacuzène — die Säfte der gegen Cholera geimpften Meerschweinchen sind nicht baktericid für die Vibrionen, da dieselben darin leben und sich vermehren können, bis zum Erscheinen der Leukocyten; die Genesung hängt von der raschen Intervention der Leukocyten ab.

II.

Ganz ähnliche Gegensätze in der Auffassung wie bei der Cholera finden sich in den Arbeiten von Denys-Tartakowsky und Kolle-Martini, welche in den Mechanismus der Immunität gegen die Pest einen Einblick gewähren.

Während nämlich Denys und Tartakowsky ausschliesslich die **Phagocytose** als heilendes Princip bei den mit Immunserum behandelten Thieren ansehen, wollen Kolle und Martini die Wirksamkeit des Pestimmunserums zum grössten Theile auf das Vorhandensein specifisch **bakteriolytischer Stoffe** zurückführen, welche die Pestbacillen extracellulär zur Quellung, und unter Bildung von Kugelgestalten endlich zur Auflösung bringen.

Dieselben Erscheinungen, wie bei den mit Serum behandelten Thieren, sollen sich nach Kolle und Martini auch bei activ immunisirten Thieren abspielen.

Nun will ich gleich bemerken, dass ich meinerseits nur in den Folgerungen, welche die beiden vorerwähnten Arbeiten aus ihren Versuchen schliessen, nicht aber in den Versuchen selbst einen Widerspruch erblicke.

Die Versuchsanordnung war nämlich in beiden Fällen verschieden. Während Denys und Tartakowsky mit minimalen Mengen (0·15 bis 0·30 ccm) einer ganz frischen (18 Stunden alten) hochvirulenten Bouilloncultur die Versuchsthiere inficirten und erst mehrere Stunden nach erfolgter Infection mit Serum behandelten, impften Kolle und Martini die Thiere mit Serum präventiv und benützten zur Infection 2 bis 3 Oesen einer wenig virulenten Agarcultur. Ueber das Alter der Cultur, den Grad der Virulenz und die Schutzkraft des angewandten Pestserums ist bei der letzteren Publication nichts Näheres im Speciellen angegeben.

III.

Ich habe bereits vor 2 Jahren über den Mechanismus der Schutzwirkung des Pestserums einige orientirende Versuche angestellt und konnte beobachten, dass unter dem Einflusse des Immunserums schon nach 30 Minuten eine reichliche Leukocytose auftrat und die Pestbacillen von den Phagocyten aufgenommen wurden. Die noch freiliegenden Bacillen waren agglutinirt und um die Leukocyten gruppirt. Eine Stunde nach der Seruminjection konnte ich im Peritonealexsudate der Versuchsthiere (Meerschweinchen) extracellulär keine Bacillen mehr nachweisen und die vom Exsudate angelegten Strichculturen blieben entweder steril, oder lieferten nur wenige vereinzelte Colonieen; bei den Controlthieren ohne Serum kam es wohl auch zu leichter Leukocytose, aber die Bacillen lagen extracellulär und Strichculturen auf Agar lieferten ein üppiges Wachsthum.

Ich muss bemerken, dass ich zu diesen Versuchen eine hochvirulente Cultur benützte, von der die sicher tödtliche minimale Dosis für Meerschweinchen $^5/_{10000}$ Oese betrug. Das angewandte Immunserum schützte die Ratten in Dosen von 1 ccm gegen $^5/_{100}$ Oese Cultur. Dass war eben die Grenze seiner Wirksamkeit. Aus diesem Grunde wurden auch zu den Versuchen an Meerschweinchen nur $^5/_{100}$ Oese Cultur und 1 bis 2 ccm Serum genommen, ohne dass es jedoch gelang, diesen Thieren einen ausreichenden Schutz gegen die Infectionsdosis zu verleihen. Die Serumthiere überlebten nur um 5 Tage die Controlthiere. Sie waren nur gegen die minimale tödtliche Dosis zu schützen.

Da die genaue Verfolgung der Vorgänge, welche sich bei Anwendung geringer Infectionsdosen überhaupt im Peritoneum der Meerschweinchen abspielen, eine ungemein schwierige ist, konnte ich mit der Infectionsdosis nicht auf diese minimale Dose heruntergehen.

Meerschweinchen waren also zu weiteren Versuchen nicht geeignet und zu Versuchen an Ratten konnte ich mich damals aus äusseren Gründen nicht entschliessen.

IV.

Im Januar l. J. war ich in der Lage, die unterbrochenen Versuche wieder aufzunehmen und an Ratten zu verfolgen.

Die angewandte Cultur war ein aus Bombay stammender, im Institute bereits durch mehrere Jahre fortgezüchteter Peststamm, welcher zur Gewinnung des Pestserums benützt, und aus diesem Grunde behufs Conservirung der Virulenz alle 2 bis 4 Wochen durch ein Thier (zumeist Ratten) geschickt wird.

Diese Cultur hatte eine constante Virulenz; sie tödtete in Dosen von $^5/_{100000}$ Oese (24 stündige Agarcultur) bei intraperitonealer Einverleibung weisse und schwarzweisse Ratten ausnahmslos in 3 Tagen an Septicämie. Um von der absoluten Grösse dieser Dosis eine Vorstellung zu geben, will ich bemerken, dass von $^5/_{100000}$ Oese einer 24 stündigen Agarcultur, welche in 0·5 ccm Bouillon aufgeschwemmt und auf fünf erstarrten Agarplatten ausgesät worden war, im Ganzen 170 Pestcolonieen aufgegangen waren.

Die Wirksamkeit des im Institute erzeugten Pestserums war eine solche, dass eben 0·1 ccm davon genügte, um $^5/_{100000}$ Oese Cultur bei gleichzeitiger intraperitonealer Injection für Ratten unwirksam zu machen. Wenn man das 10 fache, das 100 fache oder 1000 fache Multiplum der genannten Dosis Pestcultur mit je 0·1 ccm Pestserum gemischt Ratten intraperitoneal injicirte, so unterlagen die Thiere immer der Infection; nichtsdestoweniger überlebten sie jedoch je nach der Höhe der Infectionsdosis um 1 bis 3 Tage die Controlthiere, welche $^5/_{100000}$ Oese ohne Serum erhielten.

Das 10 fache Multiplum der Serumdosis (also 1 ccm) war jedoch im Stande, nicht nur das 10 fache, sondern das 1000 fache Multiplum der Culturdosis (also $^{5}/_{100}$ Oese) zu paralysiren. Es waren also 0·1 ccm Serum höchstens gegen $^{5}/_{100\,000}$, und 1 ccm Serum höchstens gegen $^{5}/_{100}$ Oese Cultur bei gleichzeitiger intraperitonealer Injection noch lebensrettend für Ratten.

Der Schutzwerth des Serums änderte sich durch die Erhitzung auf 58° C. nicht: das inactivirte Serum war ebenso wirksam, wie das frisch gewonnene.

Ich habe diese Einzelheiten vorausgeschickt, weil ich sie für das Verständnis der nachfolgenden Versuchresultate für nothwendig erachte. Der Vollständigkeit halber seien noch einige Worte über die Methodik, deren ich mich bediente, angeführt.

Die Ratten wurden bei der Impfung entweder mit einer Zange am Halse vom Gehilfen gehalten, oder, zur Vermeidung der Mithilfe einer zweiten Person, narkotisirt. Eine kurzdauernde Chloroformnarkose hat wie wir uns überzeugen konnten auf den Verlauf der Vorgänge, welche sich zum Schutze des inficirten Organismus in der Bauchhöhle abspielen, keinen deutlichen Einfluss. Die Entnahme der Proben kann am einfachsten direct durch die rasirte Haut erfolgen, wenn man dazu eine recht scharfe (frisch abgebrochene) Capillare benutzt und die Bauchdecken vorher distalwärts von der Einstichstelle mit einer Pincette in die Höhe hebt.

Die entnommenen Exsudattröpfchen wurden theils im hängenden Tropfen, theils gefärbt untersucht. (Trocknen an der Luft, Fixiren mit Aether-Alkoholmischung, Färben mit wässeriger Thioninlösung.)

V.

Es wurde bereits erwähnt, dass unser Pestserum, welches von Pferden gewonnen wurde, sowohl im frischen, als auch im inactivirten Zustande bei Ratten gleich wirksam war. Daraus konnte man schliessen, dass entweder das inactivirte Serum in diesem Zustande den Schutz verleihen könne, oder dass es sich im Rattenkörper activire. Man konnte daher versuchen, ob und welchen Einfluss das Immunserum auf Pestbacillen in vitro ausübt. Ich habe zu diesem Zwecke je $^{5}/_{100}$ Oese einer 24 Stunden alten virulenten Agarcultur, also eine Dosis, die im Rattenkörper durch 1 ccm Immunserum paralysirt werden konnte, mit je 1 ccm inactivirtem Pestserum versetzt und theils mit, theils ohne Zusatz von normalem, frischem Rattenserum im Brütkasten stehen gelassen; von Zeit zu Zeit wurden dann je 3 Oesen der Bacillenaufschwemmung zu Gelatineplatten verarbeitet.

Aufschwemmung von	Aussaat nach		
	1/2 Stunde	2 Stunden	24 Stunden
5/100 Oese + 1·5 ccm Bouillon	∞	∞	∞
„ „ + 1·0 „ „ + 0·5 ccm frisches norm. Rattenserum	∞	∞	∞
„ „ + 0·5 „ „ + 1·0 ccm Immunserum inactivirt	∞	∞	∞
„ „ + 1·0 „ Immunserum inact. + 0·5 ccm Rattenserum normal, frisch	2	sehr viele	viele

Man sieht aus diesem Versuche, dass inactivirtes Immunserum sowohl als normales Rattenserum auf die Entwickelungsfähigkeit der Pestkeime in vitro keinen besonderen Einfluss ausübten, während das Immunserum in Gegenwart von frischem, normalem Rattenserum eine deutliche Entwickelungshemmung zeigte. Den Versuch konnte ich mit gleichem Ergebnisse wiederholen, wenn ich zur Activirung des Immunserums anstatt Rattenserum Peritoneallymphe von Ratten oder frisches normales Pferdeserum benutzte. Es trat immer eine Entwickelungshemmung, nie aber eine vollständige Abtödtung der Pestbacillen ein. Wenn ich nun von der Bacillenaufschwemmung mit activirtem Immunserum in verschiedenen Zeitabschnitten mikroskopische Präparate anfertigte, so konnte ich, je nachdem zur Activirung normales Serum oder Peritoneallymphe benützt wurde, verschiedene Bilder beobachten.

Während nämlich in dem ersten Falle die mikroskopischen Präparate keine Veränderungen aufwiesen, die auf eine Schädigung der Pestbacillen schliessen liessen, sah man in dem zweiten Falle die Leukocyten mit Bacillen ausgestopft und die freiliegenden Stäbchen mehr oder weniger, je nach der Virulenz der Cultur verändert. Die Bacillenform blieb zwar in den ersten Stunden überall beibehalten, aber die Färbbarkeit war verändert, indem nur die Mittelpartie tingirt und mit einer glänzenden, farblosen Hülle umgeben erschien. Im weiteren Verlaufe wurde der Streifen der chromatischen Substanz immer schmäler und schmäler, das Mittelstück verschwand vollkommen und blieben dann nur bei den Polen mikrokokkenartige Gebilde gefärbt zurück; noch später (nach 12 Stunden) sah man bei mässig virulenten Culturen von den Bacillen nichts mehr als roth gefärbten, staubartigen Detritus.

Die Controlpräparate von einer Aufschwemmung der Pestbacillen mit inactivirtem Immunserum allein, sowie jene von der Aufschwemmung, zu welcher normales Rattenserum zugesetzt wurde, zeigten nach derselben Zeit gut tingirte Bacillen von normalem Aussehen in Gruppen agglutinirt mit kettenartiger Anordnung.

Wir sehen also aus diesem Versuche, dass virulente Pestbacillen in vitro durch Einwirkung des mit Rattenserum activirten Immunserums zwar in ihrer Entwickelungsfähigkeit geschädigt, in ihrer Form aber nicht verändert werden. Reactivirt man aber das Immunserum mit an Leukocyten reicher Peritoneallymphe, so kommt es nebst Entwickelungshemmung in erster Linie zur Phagocytose, ausserdem aber zum extracellularen Zerfall der Pestbacillen, welcher desto deutlicher und rascher vor sich geht, je weniger virulent die Cultur ist.

VI.

Wie verhalten sich nun vollvirulente Culturen im Thierkörper? Injicirt man $^{5}/_{100}$ Oese und darüber Ratten intraperitoneal, so gehen die Thiere zumeist schon in den ersten 24 Stunden an Septicämie ein. Bei der Obduction findet man in der Bauchhöhle nur sehr wenig fadenziehenden Exsudates, welches zahllose Pestbacillen und nur wenig Leukocyten enthält. Entnimmt man nach der Infection von Zeit zu Zeit Exsudattröpfchen aus der Bauchhöhle, so kann man die fortlaufende Vermehrung der Bacillen direct verfolgen; sie färben sich gut und zeigen ihre charakteristischen Formen. Die Injection von Pestbacillen ist von einer leichten Leukocytose gefolgt, aber die Leukocyten und Bacillen bleiben vollständig getrennt, letztere häufen sich nicht an und es kommt zu keiner Phagocytose.

Injicirt man aber die genannte Dosis Cultur gleichzeitig mit einer schützenden Dosis Immunserums, oder injicirt man diese Dosis einem präventiv (24 Stunden vorher) mit Serum geimpften Thiere, so kann man in der ersten Stunde nach der Infection eine auffallende Vermehrung der grossen mononucleären Zellen im Exsudat wahrnehmen, um welche sich die agglutinirten Pestbacillen gruppiren und von welchen sie massenhaft aufgenommen werden. Nach Ablauf der ersten Stunde kommt es zur Vermehrung der polynucleären Leukocyten, welche bald im Exsudate die Oberhand gewinnen. Die von den Mononucleären bis dahin nicht aufgenommenen Bacillen werden nun von den Polynucleären aufgenommen. Nach Ablauf von 3 Stunden sieht man keine freiliegenden Bacillen mehr und nach weiteren 3 Stunden sind weder extra- noch intracellulär mikroskopisch Bacillen nachzuweisen. Das Exsudat besteht in dieser Phase ausschliesslich aus polynucleären Leukocyten und das Thier bleibt am Leben.

Aehnliche Vorgänge kann man beobachten, wenn man zur Infection grössere Culturmengen benutzt ($^{1}/_{2}$ bis $^{1}/_{1}$ Oese). Nur verzögert sich in diesem Falle die Phagocytose, sie ist auch nie vollständig, denn 6 Stunden nach der Injection oder etwas später, sieht man wieder freiliegende Stäb-

chen im Exsudate, welche sich von Stunde zu Stunde vermehren. Die Reaction des Organismus war ungenügend, das Thier unterliegt der Infection.

Was nun die Form der Pestbacillen anbelangt, kann man an den freiliegenden Stäbchen keine Formveränderungen nachweisen. Desgleichen behalten die Bacillen in den mononucleären Leukocyten ihre Gestalt und Färbbarkeit, während sie in den Polynuclearen zerfallen; man sieht im Innern der Leukocyten nebst gut gefärbten auch schlecht gefärbte Bacillen und kokkenartige Gebilde, welche den Resten der chromatischen Substanz an den Polen entsprechen.

Es ist also bei vollvirulenten Culturen die Phagocytose das einzige Moment, welches im passiv immunisirten Organismus zur Beobachtung kommt.

Zur Entscheidung der Frage, ob durch Einverleibung des Immunserums eine Beeinflussung der Körperzellen statthat, oder ob die Bacillen direct beeinflusst werden, wurde folgender Versuch gemacht: In Kochsalzlösung aufgeschwemmte Pestbacillen wurden mit inactivirtem Immunserum versetzt und 3 Stunden im Brütschrank stehen gelassen. Sodann wurde centrifugirt, die klare Flüssigkeit vom Sedimente abpipettirt, das Sediment mit Kochsalzlösung mehrmals gründlich gewaschen, abcentrifugirt, in Kochsalzlösung aufgeschwemmt und Ratten intraperitoneal injicirt. Diese, mit Immunserum präparirten Bacillen verhielten sich im Thierkörper genau so, wie Bacillen, welche mit Zusatz von freiem Serum injicirt worden waren. Sie wurden von Phagocyten aufgenommen. Die Phagocytose trat in diesem Falle so rasch auf und nahm solche Dimensionen an, dass es keinem Zweifel unterliegt, dass das Immunserum direct die Bacillen beeinflusst, indem es sich mit ihnen verbindet und ihnen positive Chemotaxis verleiht.

Wenn man, wie es Cantacuzène bei der Cholera gemacht hatte, das Immunserum + Bacillen mit Opium narkotisirten Ratten injicirt, entsprechen während der Narkose die Vorgänge im Peritoneum jenen, welche sich bei einfacher Infection normaler Thiere abspielen; die Phagocytose ist in der Narkose sistirt und das Immunserum scheint, abgesehen von der Agglutination, die Pestbacillen sonst nicht zu beeinflussen.

Mit abnehmender Narkose, also mit Beginn der vierten Stunde nach Opiuminjection wiederholt sich der ganze Vorgang, wie wir ihn bei nicht narkotisirten Thieren geschildert haben: es kommen zuerst mononucleäre, später polynucleäre Elemente und nehmen die Bacillen auf. Nach ca. 14 Stunden ist die Phagocytose abgeschlossen, man sieht keine freiliegenden Stäbchen mehr.

Für den definitiven Ausgang des Versuches ist die Narkose bei entsprechender Wahl der Infectionsdosis und der Serummenge von keiner

grossen Bedeutung; die Beseitigung der Bacillen verzögert sich nur, ohne dass dadurch der Tod des Versuchsthieres bedingt sein müsste. Einige Thiere erliegen auch bei der Pest unter dem Einflusse von Opium — bei ihnen findet man das Peritoneum und das Blut steril, was dafür sprechen würde, dass der Tod in Folge einer Intoxication durch die resorbirten Bacillenleiber eingetreten ist; bei der Cholera ist dieser Ausgang viel häufiger, was sich wohl daraus erklären lässt, dass die Cholerainfection mit grösseren Dosen erfolgt und bei rascherer Vermehrung der Vibrionen eher die toxische Menge derselben resorbirt wird.

VII.

Wir wollen nun prüfen, wie sich avirulente Pestculturen im Thierkörper verhalten.

Ich habe zu diesen Versuchen einen Peststamm benützt, welcher seit mehreren Jahren in unserem Laboratorium ohne Thierpassagen auf Agar gezüchtet wird.

Dieser Stamm war in Dosen von 2 Oesen intraperitoneal für Ratten vollkommen unwirksam, während er in dieser Dosis kleine Meerschweinchen (200 ^{grm}) noch tödtete.

Wenn ich von diesem Stamme, und zwar von einer 3 Tage alten Agarcultur 1 bis 2 Oesen intraperitoneal Ratten injicirte und von Zeit zu Zeit Tröpfchen aus der Bauchhöhle zur Untersuchung herausnahm, konnte ich bereits nach 10 bis 20 Minuten ganz auffallende Veränderungen an den Bacillen wahrnehmen: sie färbten sich nämlich nicht in toto wie gewöhnlich, sondern wiesen an der Peripherie ungefärbte Lücken auf. Nach 1 bis $1^1/_2$ Stunden war diese Veränderung noch viel auffallender, der Rand erschien wie zerfranst, der Leib in der Mitte defect und das Ganze war mit einer glänzenden Hülle — wie mit einer Kapsel umgeben. Nach 3 Stunden war die chromatische Substanz nur an den Polen als ein unregelmässiges kugeliges Gebilde nachzuweisen und nach 6 bis 12 Stunden blieb von den Bacillen nur ein schwach gefärbter, structurloser, staubartiger Detritus übrig. Von einer Phagocytose war in keiner Phase dieser Umwandlung etwas zu sehen, Leukocyten waren überhaupt im Exsudat nur unbedeutend vermehrt.

Wir haben also in diesem Falle einen extracellulären Zerfall der Pestbacillen vor uns, eine Plasmolyse, ohne Intervention der Phagocyten.

Genau denselben Vorgang — nur in etwas rascherem Tempo — konnte ich beobachten, wenn ich die avirulente Cultur gleichzeitig mit Immunserum injicirte, oder wenn ich avirulente, mit Immunserum behandelte und sodann gewaschene Pestbacillen zum Versuche verwendete.

VIII.

Vollvirulente Pestbacillen werden somit, wie aus den beschriebenen Versuchen hervorgeht, durch Einwirkung des Immunserums von Phagocyten aufgenommen, während avirulente Bacillen ohne Intervention der Phagocyten in der Bauchhöhle aufgelöst werden.

In der Mitte zwischen diesen beiden Extremen verhalten sich Culturen von mittlerer Virulenz.

Wenn ich die hochvirulente Cultur nicht ganz in frischem Zustande, sondern ca. 3 Tage alt und bei höherer Temperatur (37° C.) gezüchtet[1], verwendete, oder wenn ich die avirulente Cultur ganz frisch (12 Stunden alt) Ratten injicirte, konnte ich sowohl Auflösung der Bacillen, als auch Phagocytose beobachten. Je nach dem Grade der Virulenz bezw. Alter der Cultur herrschte der eine oder der andere Vorgang vor.

Derselbe Mechanismus wie bei der passiven Immunität kommt bei activ immunisirten Thieren zur Geltung; dabei ist es ganz gleichgültig, ob die Immunität durch Einverleibung von abgetödteten oder von abgeschwächten lebenden Culturen erzielt worden war; ausschlaggebend ist nur der Grad der Immunität bezw. das Verhältniss zwischen dem Immunitätsgrade und der Virulenz der angewandten Cultur, oder mit einem Worte: die relative Widerstandsfähigkeit des Organismus. Ist die Widerstandsfähigkeit im gegebenen Falle gross, so kommt es vorwiegend zur Auflösung der Bacillen, ist sie gering, dann prävalirt die Phagocytose.

Nach meinen Untersuchungen wäre also die Art der Abwehr der Ausdruck der jeweiligen Widerstandsfähigkeit des Organismus.

---

[1] Wir cultiviren zur Erhaltung der Virulenz bei 25° C.

Litteratur-Verzeichniss.

Bordet, Les Leucocytes et les propriétés actives du sérum chez les vaccinés. *Annales de l'Institut Pasteur*. 1895. T. IX.

Cantacuzène, Nouvelles recherches sur le mode de destruction des vibrions dans l'organisme. *Ebenda*. 1898. T. XII.

Denys et Leclef, Sur le mécanisme de l'immunité chez le lapin vacciné contre le streptocoque. *La Cellule*. T. XI.

Denys et Tartakowsky, Procédé d'inoculation augmentant l'action du sérum antipesteux dans une proportion considérable. *Bull. de l'académie royale de Belgique*. T. XIV.

Kolle und Martini, Ueber Pest. *Deutsche med. Wochenschrift*. 1902.

Metschnikoff, Études sur l'immunité. *Annales de l'Institut Pasteur*. 1895. T. IX.

Pfeiffer, Weitere Untersuchungen über das Wesen der Choleraimmunität und über specif. baktericide Processe. *Diese Zeitschrift*. 1894.

Salimbeni, La destruction des microbes dans le tissu sous-cutané des animaux hypervaccinés. *Annales de l'Institut Pasteur*. 1898. T. XII.

[Aus dem hygienischen Institut der Universität Giessen.]

Untersuchungen über das Verhalten von Milzbrand- und Geflügelcholerabacillen im Körper von Mäusen bei Mischinfection.

Von

H. M. Gram
aus Christiania, Norwegen.

Seitdem Pasteur (34) im Jahre 1877 die Erfahrung gemacht hatte, dass bakterielle Infectionen durch gleichzeitige Infection mit anderen Bakterien einen günstigeren Verlauf nehmen können, und diesem Ergebniss einen grossen therapeutischen Werth für die Zukunft zuschrieb, haben viele Forscher sich mit diesen Fragen beschäftigt.

Ehrlich (15) und Ehrlich mit Brieger (16) haben zuerst durch Beobachtungen an Kranken den Namen und Begriff der Mischinfectionen festgestellt.

Cantani (10) zog mit seiner „Bakteriotherapie“ (Inhalationen von Bacterium Thermo gegen Tuberculose) die ersten therapeutischen Consequenzen aus der Pasteur'schen Beobachtung.

Es lag nun sehr nahe, die gegenseitige Einwirkung der Bakterien durch experimentelle Mischinfectionen an Thieren zu untersuchen.

Solche Experimente sind dann auch in grosser Menge vorgenommen, und zwar mit den verschiedensten, theilweise einander entgegengesetzten Resultaten.

Viele Forscher haben einen hindernden bezw. schwächenden Einfluss einer Art von Mikroorganismen auf eine andere gesehen.

So fanden Emmerich (17), Emmerich und di Mattei (18), Pawlowsky (36) und Watson-Cheyne (47), dass in Mischinfectionen Streptokokken einen hindernden Einfluss auf die Wirkung der Milzbrandbacillen ausübten.

Pawlowsky (36), di Mattei (28), Beco (4) und Frank (20) fanden, dass Staphylococcus pyogenes aureus dieselbe Wirkung hatte. Bouchard (9), Charrin und Guignard (11), Woodhead und Wood (48), Blagoweschtschensky (6) und Palbroni (32) fanden dasselbe für den Bacillus pyocyaneus. Palleroni (32) stellte fest, dass auch der Bacillus indicus ruber einen verzögernden Einfluss auf die Milzbrandinfection ausübte.

Alonzo (1) konnte mit Schweinerothlaufbacillen die Milzbrandinfection verhindern, Pavone (35) mit Typhusbacillen, Gabritschewsky und Maljutin (22) mit Choleravibrionen, Pane (33), Mühlmann (30) und Pawlowsky (36) mit Pneumokokken, v. Dungern (13) mit Friedländer'schen Kapselbacillen, Hueppe und Wood (24) mit einem milzbrandbacillenähnlichen Saprophyten aus der Erde, Pawlowsky (36) mit Bacillus prodigiosus, schwarzer und weisser Hefe.

Perroncito (39) fand, dass Impfung mit Milzbrandbacillen eine heilende Wirkung auf die Tuberculose hatte. Duenschmann (12) konnte Rauschbrandinfection mit Bacillus prodigiosus verhindern.

Roux und Yersin (43), Bernheim (5) und Mya (31) fanden, dass Staphylokokken die Wirkung der Diphtheriebacillen bis zu einem gewissen Grade hemmen können.

In anderen Experimenten hat sich dagegen gezeigt, dass die Bakterien bei Mischinfection einen ihre Wirkung steigernden Einfluss auf einander ausübten, oder auch, dass eine Bakterienart durch Mischinfection zu einer höheren Virulenz gelangte.

Vincent (46) hat gefunden, dass sowohl Typhusbacillen als Streptokokken in Mischinfection mit einander eine höhere Virulenz erreichten.

Roux und Yersin (43), Mya (31), Bernheim (5), Barbier (2), Hilbert (23), Funck (21), Bonhoff (8), Bloch und Sommerfeld (7) fanden, dass Streptokokken einen verstärkenden Einfluss auf Diphtheriebacillen ausübten, Prip (40) fand dieselbe Eigenschaft bei Staphylokokken, Mya (31) bei Pneumokokken, Klein (25) bei Bacillus pyocyaneus, Kühnau (27) bei Proteus vulgaris.

Baumgarten (3) und Pawlowsky (37) haben nachgewiesen, dass pyogene Streptokokken und Staphylokokken, Pawlowsky (37), dass auch Pyocyaneusbacillen einen steigernden Einfluss auf experimentelle Tuberculose ausübten. Mosny (29) fand, dass die Virulenz der Pneumokokken durch Mischinfection mit Staphylokokken erhöht wurde, Fessler (19), dass Prodigiosusbacillen denselben Einfluss auf Streptokokken hatten.

Für eine Reihe von anaëroben Bakterien haben verschiedene Forscher gefunden, dass eine Infection mit giftfreien Reinculturen nicht gelingt, dass man aber eine Infection mit den betreffenden Anaërobien durch Mischinfection mit anderen Bakterien hervorrufen kann.

So fand Vaillard (44, 45) mit Vincent (45) und Rouget (44) dieses Verhältniss für Tetanus und Bacillus prodigiosus, subtilis und Staphylococcus aureus. (Diese Resultate sind von Roncali (42) und Klipstein (26) bestritten.)

Zu denselben Resultaten wie Vaillard und seine Mitarbeiter kamen Roger (41) und Penzo (38) mit malignem Oedem und Bacillus prodigiosus und Proteus vulgaris, Roger (41) mit Rauschbrand und Bacillus prodigiosus, Staphylococcus aureus, Streptococcus pyogenes und Proteus vulgaris.

In einer dritten Reihe von Experimenten hat sich ergeben, dass die Bakterienarten keine nachweisbare Wirkung auf einander hatten.

So konnte v. Dungern (14) die von verschiedenen Autoren gefundene Virulenzsteigerung der Diphtheriebacillen durch Mischinfection mit Streptokokken nicht nachweisen. Zu diesem Resultate kam auch Mya (31) mit Diphtheriebacillen und Staphylokokken, Klein (25) mit Milzbrand- und Diphtheriebacillen, mit Schweineseuche- und Schweinerothlaufbacillen, sowie mit Schweineseuche- und Geflügelcholerabacillen.

In sehr vielen von diesen verschiedenen Versuchen hat man eine Mischinfection von pathogenen und nicht pathogenen Bakterien versucht. In den weitaus meisten übrigen Experimenten hat man Mikrobenarten verwendet, die eine wesentlich ungleiche Pathogenität, Virulenz und Wirkungsweise besassen.

Es schien daher erwünscht, die Verhältnisse der Mischinfection an zwei hochvirulenten pathogenen Mikroben von analoger Wirkungsweise näher zu untersuchen.

Bei der Maus wirken nun sowohl der Milzbrandbacillus als der Geflügelcholerabacillus als ausgeprägte Septicämieerreger, die fast ausnahmslos den Tod herbeiführen, und zwar in wenigstens annähernd der gleichen Zeit.

Es wurde daher die Maus als Versuchsthier gewählt, um die beiden genannten Bakterienspecies unter verschiedenen Versuchsbedingungen auf etwaige gegenseitige Beeinflussung zu prüfen.

Zunächst wurde durch Versuche festgestellt, dass die beiden Bakterien in Bouillon, auf Agar-Agar und Gelatine sehr gut zusammen wachsen, dass also eine Hemmung des Wachsthums unter diesen Umständen nicht eintritt.

Die Infectionsversuche wurden folgendermaassen angeordnet:

Die Bakterien wurden stets in Hautwunden verrieben, in den meisten Fällen in einer subcutanen Tasche nahe der Schwanzwurzel. Milzbrandbacillen, sowie Gemische von Milzbrand- mit Geflügelcholerabacillen wurden immer auf der linken Körperseite, Geflügelcholerabacillen immer auf der rechten Seite verimpft.

In einigen, mit den anderen parallel gehenden Versuchen wurden die Bakterien in eine Wunde am Ohr eingebracht, auch hier Milzbrand und Gemisch immer links, Geflügelcholera immer rechts.

Die Verimpfung am Ohr ergab dasselbe Resultat wie diejenige nahe der Schwanzwurzel. Die Impfung wurde in sämmtlichen Versuchen mit derselben Menge (1 Platinöse von 5 ^{mg} Inhalt) bakterienhaltiger Bouillon vorgenommen.

Die Culturen waren stets etwa 24 Stunden alt.

In allen Fällen, wo mit Bakteriengemisch geimpft war, wurde die Mischung sofort nach der Impfung im hängenden Tropfen untersucht; es wurde dabei immer eine gute Durchmischung gefunden, und annähernd gleichmässig viele Bakterien in jedem Gesichtsfeld.

Die Bouillonculturen von Milzbrand wurden vor dem Gebrauch in einer sterilen Schale sorgfältig zu einer gleichmässigen Aufschwemmung verrieben. In den 24stündigen Geflügelcholerabouillonculturen waren die Bakterien immer von vornherein sehr gleichmässig vertheilt, die Flüssigkeit opalescirend getrübt.

In einem Versuche (Versuch I) wurden zur Mischung Schrägagarculturen verwendet, indem eine volle Oese Agarcultur von Milzbrand und von Geflügelcholera in je 0·5 ^{ccm} steriler Bouillon aufgeschwemmt und dann von diesen Aufschwemmungen je eine Oese genommen und auf einem sterilen Deckgläschen innig gemischt wurde. Von der Mischung wurde eine Oese zur Impfung benutzt. Die Herstellung einer gleichmässigen Aufschwemmung und Mischung gelang hierbei nicht so leicht wie mit Bouillonculturen.

Beide Methoden führten übrigens zum selben Resultat. Die Thiere, die nach der Impfung alle isolirt gehalten wurden, starben fast alle innerhalb 48 Stunden nach der Impfung. Sie wurden möglichst schnell nach dem Tode secirt.

Bei der Section wurden unter aseptischen Cautelen Herz, Lungen, Leber, Milz und Nieren in sterile Schalen gebracht und zur Anlegung von Culturen und zur mikroskopischen Untersuchung benutzt.

Aus Herzblut und Nierenparenchym wurden Bouillonculturen angelegt und Ausstriche auf Agarplatten gemacht, dann Ausstrichpräparate gefertigt; die eine Niere wurde gehärtet und in Schnitten untersucht.

Lungen, Leber und Milz wurden für sich in je eine sterile Petrischale gelegt. Mit sterilen Instrumenten wurde dann ein kleines Stückchen abgetragen und mit demselben ein Ausstrich auf steriler Agarplatte gemacht; dasselbe Stückchen diente nachher zur Verfertigung von Ausstrichpräparaten und Schnitten.

Die Reste von jedem Organ, wenigstens $^{4}/_{5}$, wurden dann in den Petrischalen mit sterilen Instrumenten zerkleinert und verrieben und mit flüssigem Agar übergossen.

Die Impfstellen wurden mit der umgebenden Haut und den unterliegenden Muskeln in toto ausgeschnitten und, nachdem Culturen in Bouillon und auf schrägem Agar angelegt waren, zum Schneiden gehärtet.

Bei jedem Versuche wurden Controlthiere mit denselben Dosen von Milzbrand bezw. Geflügelcholera geimpft und nach dem Tode mittels Ausstrichpräparaten auf Vorhandensein von Bakterien untersucht, wobei ausnahmslos massenhafte Bacillen sich fanden.

Von der Milz der Controlthiere wurden jedes Mal Culturen angelegt zur Gewinnung von Bakterienstämmen, die durch Mischinfection nicht beeinflusst waren. Die Impfstellen wurden wie bei den Gemischthieren behandelt.

Einen Ueberblick über sämmtliche Versuche giebt die nachstehende Tabelle.

Ergebnisse der einzelnen Versuche.

Im ersten Versuche wurden zwei Mäuse mit gemischten Reinculturen geimpft, eine subcutan hinten, eine in einer Ohrwunde.

Im zweiten Versuche wurden zwei Mäuse an symmetrischen Körperstellen gleichzeitig mit beiden Mikrobenarten geimpft, die eine subcutan hinten gegen die Oberschenkel zu, die andere an den Ohren.

In den Organen der sämmtlichen mit beiden Bakterienspecies geimpften Thiere fanden sich nur Geflügelcholerabacillen, während an den Impfstellen auch Milzbrandbacillen, da, wo sie eingeimpft waren, allein oder im Gemisch nachgewiesen werden konnten, sowohl mikroskopisch als in Culturen.

Im dritten Versuche wurde das Infectionsmaterial folgendermaassen hergestellt:

Aus Agarreinculturen von beiden Mikroben wurden gleichzeitig drei Bouillongläschen geimpft, und zwar das erste mit beiden Mikroben, das zweite nur mit Milzbrand, das dritte nur mit Geflügelcholera.

Nach 24 stündigem Wachsthum wurden die Bouillonculturen auf Mäuse verimpft.

Bei der mit der Mischcultur geimpften Maus waren in den Organen wiederum nur Geflügelcholerabacillen nachzuweisen, während an der Impfstelle beide Species sich fanden. Die von der Impfstelle reingezüchteten Culturen tödteten Mäuse in ungefähr derselben Zeit wie die übrigen Culturen.

Die Virulenz der Bakterien war also durch das gemeinsame Wachsthum nicht verändert.

Tabelle.

Versuch	Maus	Impfung	Nachimpfung	Lebezeit	Bakteriologischer Befund		
					Organe	Impfstelle rechts	Impfstelle links
I	1	M + G (subcutan gemischt)	—	39 Stunden	G	—	M + G
	2	M + G (Gemisch in Ohrwunde)	—	40 „	G	—	M + G
	3	M (subcutan, Controle)	—	45 „	M	—	M
	4	G „ „	—	21 „	G	G	—
II	1	M + G (subcutan, symmetrisch)	—	24 „	G	G	M
	2	M + G (Ohren, symmetrisch)	—	22 „	G	G	M
	3	M (Controle)	—	36 „	M	—	M
	4	G „	—	$24^1/_2$ „	G	G	—
III	1	M + G (subcutan, Mischcultur)	—	$17^1/_2$ „	G	—	M + G
	2	M (Controle)	—	38 „	M	—	M
	3	G „	—	20 „	G	G	—
IV	1	M (subcutan)	G (alsbald)	43 „	M	G	M
	2	M „	G nach 2 Stunden	47 „	M	G	M
	3	M „	G „ 4 „	45 „	M	G	M
	4	M „	G „ 6 „	47 „	M	G	M
	5	M „ (Controle)	—	36 „	M	—	M
	6	G „ „	—	54 „	G	G	—
V	1	G (subcutan)	M (alsbald)	26 „	G	G	M
	2	G „	M nach 2 Stunden	28 „	G	G	M
	3	G „	M „ 4 „	22 „	G	G	M
	4	G „	M „ 6 „	39 „	M + G	G	M
	5	G „ (Controle)	—	28 „	G	G	—
	6	M „ „	—	37 „	M	—	M
VI	a 1	G (subcutan)	M nach 6 Stunden	22 „	M + G	G	M
	a 2	G „ (Controle)	—	22 „	G	G	—
	a 3	M „ „	—	36 „	M	—	M
	b 4	G „	M nach 6 Stunden	26 „	G	G	M
	b 5	G „ (Controle)	—	27 „	G	G	—
	b 6	M „ „	—	38 „	M	—	M

VII	a 1	G (subcutan)	M nach 6 Stunden	20 „	G	G	M
	a 2	G „ (Controle)	—	21½ „	G	G	—
	a 3	M „ „	—	34 „	M	—	M
	b 4	G „	M nach 6 Stunden	24 „	G	G	M
	b 5	G „ (Controle)	—	24 „	G	G	—
	b 6	M „ „	—	38 „	M	—	M
VIII	1	M (subcutan)	—	18 Stunden (getödtet)	0	—	M
	2	M „	—	20 „ „	0	—	M
	3	M „	—	22 „ „	0	—	M
	4	M „	—	24 „ „	0	—	M
	5	M „	—	26 „ „	0	—	M
	6	M „ (Controle)	—	42 „ (nicht getödt.)	M	—	M
IX	1	G (subcutan)	—	6 Stunden (getödtet)	G	G	—
	2	G „	—	8 „ „	0	G	—
	3	G „	—	10 „ „	0	G	—
	4	G „	—	12 „ „	0	G	—
	5	G „	—	14 „ „	0	G	—
	6	G „	—	16 „ „	G	G	—
	7	G „	—	18 „ „	G	G	—
	8	G „	—	20 „ (nicht getödt.)	G	G	—
X	1	M (subcutan)	G nach 18 Stunden	39 „ „	M + G	G	M
	2	M (Ohrwunde)	G „ 18 „	38½ „ „	M + G	G	M
	3	M (subcutan, Controle)	—	40 „ „	M	—	M
	4	G „ „	—	19½ „ „	G	G	—
XI	1	M + G (subcutan, Gemisch)	—	20 „ „	G	—	M + G
	2	M + G (subcutan, symmetrisch)	—	17 „ „	G	G	M
	3	M + G (subcutan, Mischcultur)	—	26 „ „	G	—	M + G
	4	M (subcutan)	G nach 6 Stunden	25 „ „	G	G	G
	5	G „	M „ 6 „	22 „ „	G	G	G
	6	M „	G „ 18 „	39 „ „	M + G	G	M
	7	M „ (Controle)	—	38 „ „	M	—	M
	8	G „ „	—	21 „ „	G	G	—

Erklärungen: G = Geflügelcholerabacillen (stets auf der rechten Seite geimpft).
M = Milzbrandbacillen, M + G = Gemisch von Milzbrand- und Geflügelcholerabacillen (stets auf der linken Seite geimpft).

Im vierten Versuche wurden vier Thiere symmetrisch subcutan hinten geimpft und zwar wurden sie sämmtlich links mit Milzbrand vorgeimpft, dann bekam eine sofort, eine nach 2 Stunden, eine nach 4 Stunden, eine nach 6 Stunden Geflügelcholerabacillen auf der rechten Seite nachgeimpft.

In den Organen waren hier nur Milzbrandbacillen nachweisbar, während an der Impfstelle sich auch Geflügelcholerabacillen fanden.

Dieser Versuch war der einzige, in welchem die Geflügelcholera-Controlmaus länger lebte als die Milzbrandmaus und die Gemischmäuse.

Im fünften Versuche wurden vier Mäuse in derselben Weise geimpft, nur dass hier Geflügelcholera vorgeimpft und Milzbrand nachgeimpft wurde, und zwar nach denselben Zeiträumen.

Die drei ersten Mäuse zeigten in den Organen nur Geflügelcholerabacillen. Die nach 6 Stunden nachgeimpfte Maus, die länger als die anderen Gemischmäuse gelebt hat, zeigte in den Organen beide Mikrobenarten.

Im sechsten Versuche wurde diejenige Impfungsanordnung benutzt, bei welcher im vorigen Versuche beide Species in den Organen erschienen waren, nämlich Vorimpfung mit Geflügelcholera und Nachimpfung nach 6 Stunden mit Milzbrand.

Der Versuch wurde in zwei parallele Reihen getheilt. In Reihe a) wurden Culturen benutzt, die aus der Milz der letzten nach Mischinfection eingegangenen Maus stammten, bei welcher beide Mikrobenarten neben einander in allen Organen erschienen waren.

In Reihe b) wurden Culturen benutzt, die aus der Milz der Controlmäuse stammten.

Eine etwaige Beeinflussung der Virulenz durch gemeinsames Wachsthum im Thierkörper hätte sich also in diesem Versuche zeigen müssen. Der Unterschied zwischen den analogen Thieren der beiden Reihen in Bezug auf Lebezeit nach der Infection war aber nicht grösser als er auch sonst bei im Uebrigen genau derselben Versuchsanordnung vorgekommen ist (siehe z. B. Maus 1, Versuch III und Maus 3, Versuch XI).

Die Gemischmaus in Reihe a zeigte in den Organen beide Mikroben, diejenige in Reihe b nur Geflügelcholera. Man könnte dies als eine Beeinflussung in der Richtung auffassen, dass die Mikroben in Reihe a eine grössere Neigung zum gemeinsamen Auftreten in den Organen, zur Association, gehabt hätten. Die Wiederholung der Anordnung im siebenten Versuche zeigte jedoch, dass hierin keine Gesetzmässigkeit besteht. Die Culturen der Reihe a waren hier aus der Milz der zur Reihe a des vorigen Versuches gehörenden Gemischmaus gezüchtet, während die Culturen der Reihe b aus den Controlmäusen der Reihe b des vorigen Versuches gewonnen waren. Eine Beeinflussung hätte sich hier also noch stärker zeigen

müssen, da die Bacillen noch einen weiteren Thierkörper auf dieselbe Weise passirt hatten.

Es zeigt sich jedoch, dass die Unterschiede hinsichtlich der Lebezeit in diesem Versuche noch geringer waren, und dass beide Gemischmäuse in den Organen nur Geflügelcholerabacillen hatten.

Die Versuche hatten bis dahin mit wenigen Ausnahmen ergeben, dass bei den mit beiden Mikrobenarten inficirten Mäusen nur eine Art in den Organen nachzuweisen war, und zwar diejenige, welche in der Controlmaus am schnellsten den Tod herbeigeführt hatte. Dagegen waren an den Impfstellen zahlreiche vermehrungsfähige und virulente Individuen von beiden Arten vorhanden.

Die von der Impfstelle aus vordringenden Bakterien werden offenbar zunächst durch die Abwehrkräfte des Körpers vernichtet, und erst, wenn diese erlahmen, werden die Bakterien in den inneren Organen sicher nachweisbar. Wann dieser Zeitpunkt eintritt, hängt von der Art des Krankheitserregers bezw. der Dauer des Krankheitsprocesses ab. Darüber, wie diese Verhältnisse bei der Maus nach Infection mit Milzbrand bezw. Geflügelcholerabacillen sich gestalten, wurden nur die beiden unter VIII und IX in der Tabelle mitgetheilten Versuche angestellt, in welchen mit Milzbrand bezw. Geflügelcholera inficirte Mäuse nach wechselnden Zeiträumen getödtet wurden, während die Controlmäuse sich selbst überlassen blieben.

Es zeigte sich, dass in den inneren Organen derjenigen Milzbrandmäuse, die 18 bis 26 Stunden nach der Infection, bezw. 16 bis 24 Stunden vor dem Tode des Controlthieres getödtet wurden, noch keine Bacillen nachweisbar waren, und dass die Geflügelcholeramäuse selbst 6 bis 12 Stunden vor dem Tode der Controlmaus noch keine Bacillen in den inneren Organen aufwiesen.

An der Impfstelle dagegen hatten alle Thiere zahlreiche Bacillen. Nach dem Ausfall der Versuche VIII und IX lag es nahe, bei einem weiteren Mischinfectionsversuch die Geflügelcholera-Infection erst verhältnissmässig spät der Milzbrandinfection folgen zu lassen. Im Versuche X wurden daher zwei Mäuse zunächst mit Milzbrand und erst 18 Stunden darnach mit Geflügelcholera geimpft, und zwar die eine symmetrisch subcutan hinten, die andere an beiden Ohren.

Beide Mäuse starben fast gleichzeitig und zeigten alle beide die zwei Mikrobenarten in reichlicher Menge neben einander in den Organen.

Zuletzt wurde noch ein XI. Versuch angestellt, in welchem die wichtigsten bis dahin gewonnenen Ergebnisse nochmals controlirt werden sollten.

In der That waren die Resultate die gleichen, nur dass Maus 4 (mit Maus 4, Versuch IV analog) nur Geflügelcholerabacillen in den Organen hatte, anstatt nur Milzbrandbacillen, in Uebereinstimmung mit der That-

sache, dass dieses Mal die Geflügelcholera-Controlmaus früher gestorben war (17 Stunden vor der Milzbrandmaus), während beim vierten Versuche das Umgekehrte der Fall war.

Aus den Versuchen geht hervor, dass die Association von Geflügelcholera- und Milzbrandbacillen weder in der Cultur, noch im Körper der Maus einen die eine oder die andere Bakterienart schwächenden oder hindernden Einfluss ausübt.

Sämmtliche Gemischmäuse sind gestorben und zwar, von wenigen Ausnahmen abgesehen, ungefähr gleichzeitig mit denjenigen Controlmäusen, welche mit den früher tödtenden Mikroben geimpft waren.

Andererseits hat die Association aber auch keine virulenzsteigernde Wirkung gehabt.

Die Gemischmäuse sind nie wesentlich früher als die maassgebenden Controlmäuse gestorben.

Die Versuche VI und VII zeigen ferner, dass die Bacillen, die gemeinsam einen oder zwei Mäusekörper passirt hatten, keine wesentlich grössere Virulenz besassen als diejenige, welche dieselbe Anzahl von Thieren in Reincultur passirt hatten.

Offenbar dringen die Bacillen unabhängig von einander in den Thierkörper ein und entfalten dort durch einander nicht behindert ihre Wirkung.

Ob zur Zeit des Todes beide Bakterienarten nur an der Impfstelle oder bereits auch in den inneren Organen gefunden werden, hängt davon ab, ob der weniger schnell vordringenden Art die erforderliche Zeit gelassen war oder nicht.

Zum Schluss bleibt mir die angenehme Pflicht übrig, dem verehrten Chef des Institutes, Hrn. Geh. Med.-Rath Prof. Dr. Gaffky, meinen besten Dank auszudrücken, sowohl für den erhaltenen Arbeitsplatz im Institut, als für die Anregung zu der Arbeit, sein freundliches Interesse und seine werthvolle Unterstützung während derselben.

Ebenso möchte ich dem ersten Assistenten, Hrn. Dr. med. Kisskalt, für manche gute Rathschläge meinen besten Dank sagen.

Litteratur-Verzeichniss.

1. Alonzo, *Rivista d'Igiene e di medicina pratica.* 1896. Ref. Baumgarten, *Jahresbericht.* Bd. XII.
2. Barbier, *Archive de médecine experimentale.* 1891.
3. Baumgarten, *Centralblatt für innere Medicin.* 1884.
4. Beco, *Centralblatt für allgemeine Pathologie.* 1896.
5. Bernheim, *Diese Zeitschrift.* Bd. XVII.
6. Blagoveschtschensky, *Annales de l'Institut Pasteur.* 1890.
7. Bloch und Sommerfeld, *Archiv für Kinderheilkunde.* Bd. XXVIII.
8. Bonhoff, *Hygienische Rundschau.* 1896.
9. Bouchard, *Comptes rendus de l'Académie des Sciences.* T. CVIII.
10. Cantani, *Centralblatt der med. Wissenschaften.* 1884.
11. Charrin und Guignard, *Comptes rendus de l'Académie des Sciences.* T. CVIII.
12. Duenschmann, *Annales de l'Institut Pasteur.* 1894.
13. v. Dungern, *Diese Zeitschrift.* Bd. XVIII.
14. Derselbe, Ziegler's *Beiträge zur patholog. Anatomie.* Bd. XXI.
15. Ehrlich, *Charité-Annalen.* Bd. VII.
16. Ehrlich und Brieger, *Berliner klin. Wochenschrift.* 1882.
17. Emmerich, *Tageblatt der 59. Aerzte- und Naturforscherversammlung.* Berlin 1886.
18. Emmerich und di Mattei, *Fortschritte der Medicin.* 1887.
19. Fessler, *Klinische und experimentelle Studien über chirurgische Infectionskrankheiten.* München 1891.
20. Frank, *Münchener med. Wochenschrift.* 1899. Nr. 1.
21. Funck, *Diese Zeitschrift.* Bd. XVII.
22. Gabritschewsky u. Maljutin, *Centralblatt für Bakteriologie.* Bd. XIII.
23. Hilbert, *Archiv für klin. Medicin.* 1897.
24. Hueppe und Wood, *Berliner klin. Wochenschrift.* 1889.
25. Klein, *Annual Report of the Local Government Board.* Supplem. appendix-B. London 1889—90, 1890—91, 1891—92. — Ref. *Centralblatt für Bakteriologie.* Bd. XII.
26. Klipstein, *Hygienische Rundschau.* 1893.
27. Kühnau, *Zeitschrift für klin. Medicin.* Bd. XXXI.
28. di Mattei, *Lavori dell' Istituto d'Igiene sperimentale dell' Università di Roma.* 1889. — Ref. Baumgarten's *Jahresbericht.* Bd. V.
29. Mosny, *Semaine médicale.* 1895.
30. Mühlmann, *Centralblatt für Bakteriologie.* Bd. XV.
31. Mya, *Ebenda.* Bd. XV.

32. Palleroni, *La Riforma medica.* 1894. — Ref. *Centralblatt für Bakteriologie.* Bd. XVIII.

33. Pane, *Archivio Italiano di Clinica medica.* 1894. — *Centralblatt für Bakteriologie.* Bd. XVI.

34. Pasteur, *Comptes rendus de l'Académie des Sciences.* T. LXXXV.

35. Pavone, *Giornale internazionale di Scienza medica.* 1887.

36. Pawlowsky, *Archiv für pathol. Anatomie und Physiologie.* Bd. CVIII.

37. Derselbe, *Annales de l'Institut Pasteur.* 1889.

38. Penzo, *Centralblatt für Bakteriologie.* Bd. X.

39. Perroncito, *Ebenda.* Bd. XI.

40. Prip, Studier over Blaudings infectioner ved Difteri. *Inaug.-Diss.* Kopenhagen 1900.

41. Roger, *Comptes rendus de la Société de Biologie.* 1889.

42. Roncali, *Annali dell' Istituto d'Igiene sperimentale di Roma.* 1893.

43. Roux und Yersin, *Annales de l'Institut Pasteur.* 1890.

44. Vaillard und Rouget, *Ebenda.* 1891.

45. Vailard und Vincent, *Ebenda.* 1892.

46. Vincent, *Ebenda.* 1893.

47. Watson-Cheyne, *London medical Record.* 1887.

48. Woodhead u. Wood, *Comptes rendus de l'Académie des Sciences.* T. CIX.

[Aus dem Institut für Infectionskrankheiten in Berlin.]
(Director: Geh. Med.-Rath Prof. Dr. R. Koch.)

Ueber Agglutinine und Präcipitine.

Von

A. Wassermann.

In der vorliegenden Arbeit soll über eine Reihe von Versuchen berichtet werden, die ich im Laufe des Winters 1901/02 über das Wesen der von Gruber und Durham entdeckten Agglutinine angestellt habe. Manche der dabei erhaltenen Resultate sind inzwischen von anderen Autoren veröffentlicht worden, so dass die Arbeit in einer Reihe von Punkten nur eine Bestätigung oder Erweiterung der schon bekannten Befunde enthält.

I. Constitution der Agglutinine.

Nach Ehrlich's Seitenkettentheorie muss jede Substanz, welche beim Immunisirungsvorgang zum Auftreten specifischer Körper im Serum führt, specifische Bindungsgruppen besitzen, und umgekehrt muss der im Serum auftretende Körper die specifische Gegengruppe aufweisen. Diese bindende (haptophore) Gruppe ist das Unentbehrliche für die Möglichkeit der Immunisirung gegen jede Substanz. Handelt es sich dabei um Substanzen, welche besondere biologische oder pathologische Functionen ausüben können, also z. B. um Gifte, Fermente, Coaguline, so ist die Gruppe, welche die Trägerin dieser Function z. B. der Giftigkeit ist, verschieden von der bindenden. Nach dieser Anschauung musste demnach ein Agglutinin zwei Gruppen, eine haptophore und eine functionelle, welch letztere die sichtbare Verklumpung besorgt, enthalten. Zweck des Experimentes musste es sein, die Existenz dieser beiden Gruppen nachzuweisen.

In der That ist das Vorhandensein der specifisch bindenden Gruppe im Agglutinin bereits seit längerer Zeit einwandsfrei nachgewiesen. Bordet[1] war der Erste, welcher die Ehrlich-Morgenroth'schen Bindungsversuche zwischen Zelle und specifischem Immunkörper auf die Agglutinine übertrug und als auch für diese geltend bewies; eine Thatsache, welche dann weiterhin von zahlreichen Autoren bestätigt wurde. Wenn man agglutinirendes Serum mit den zugehörigen Zellen versetzt und centrifugirt, so beladen sich letztere mit dem Agglutinin und entziehen es der obenstehenden Flüssigkeit. Demnach besteht zwischen dem im Serum enthaltenen Agglutinin und der in der zugehörigen Zelle (Bacterium oder Blutkörperchen) befindlichen agglutinirbaren Substanz (Nicolle[2]) eine specifische Bindungsavidität. Ueber die Bindungsverhältnisse zwischen Agglutinin und agglutinirbarer Substanz wurden von Eisenberg und Volk[3] im Paltauf'schen Institute sehr eingehende quantitative Untersuchungen angestellt, aus denen sich ergiebt, dass die agglutinirbare Substanz sehr wechselnde Mengen von Agglutinin an sich zu binden vermag. Je concentrirter ein Serum an Agglutinin ist, desto grössere absolute Agglutininmengen vermag die agglutinirbare Substanz zu binden. Eisenberg und Volk konnten in dieser Beziehung keine obere Grenze finden, so dass sie überhaupt Zweifel hegen, ob die agglutinirbare Substanz vollständig abgesättigt werden kann. Es kann diese Substanz also ein vielfaches Multiplum derjenigen Dosis Agglutinin an sich binden, welche zum Phänomen der Agglutination erforderlich ist. Es ist dies die analoge „Uebersättigung", wie ich sie bei den Bindungsversuchen zwischen Gehirn und Tetanusgift, sowie Ehrlich und Morgenroth bei Ziegenblutkörperchen und zugehörigem Immunkörper gezeigt haben. Aus allen diesen Untersuchungen geht also hervor, dass sowohl agglutinable Substanz wie Agglutinin specifisch bindende, haptophore Gruppen besitzen müssen.

Wenden wir uns nun der Frage zu, ob bei dem Phänomen der Agglutination neben den haptophoren noch eigene von diesen verschiedene Functionsgruppen, welche das sichtbare Zusammenballen besorgen, in Thätigkeit treten, so liegen in dieser Hinsicht zuerst von Bail[4] und Joos[5] Versuche vor, welche diese Frage bejahen. Bail kommt auf Grund seiner Versuche zu dem Schluss, dass das Agglutinin inactivirt werden, d. h. dass seine Functionsgruppe mit Erhaltung der haptophoren zerstört werden

[1] Bordet, *Annales de l'Institut Pasteur.* 1899.
[2] Nicolle, *Ebenda.* 1898. T. XII.
[3] Eisenberg und Volk, *Diese Zeitschrift.* 1902. Bd. XL.
[4] Bail, *Prager med. Wochenschrift.* 1901.
[5] Joos, *Diese Zeitschrift.* Bd. XXXVI.

könne. Joos zeigte in durchaus einwandsfreier Weise mittels der Absorptionsmethode, dass bei völligem Kochsalzmangel in Folge Dialysirung agglutinable Substanz und Agglutinin sich binden, ohne dass aber sichtbare Agglutination eintritt. Durch den Salzmangel war demnach die Functionsgruppe inactivirt, die haptophore dagegen unbeeinflusst geblieben. Durch Zusatz von Salz liess sich Reactivirung erzeugen, und das sichtbare Phänomen tritt sofort ein. Joos nimmt an, dass das Kochsalz in die Verbindung der agglutinablen und agglutinirenden Substanz eintritt, während Friedberger[1], welcher im Uebrigen die Joos'schen Versuche bestätigt, der Ansicht ist, dass es sich bei der Rolle der Salze nicht um einen Eintritt in die Verbindung der agglutinirbaren Substanz und des Agglutinins handle.

Die ausgedehntesten und beweisendsten Versuche über das Vorhandensein von verschiedenen Gruppen, bindenden und functionellen, bei der Agglutination sind indessen in jüngster Zeit von Eisenberg und Volk veröffentlicht worden. Diese Autoren konnten einerseits durch Vorbehandlung von Typhus- und Cholerabakterien mit Hitze und schwachen Säuren quantitativ zeigen, dass die derart behandelten Bakterien noch Agglutinin aus dem Serum an sich zu binden, aber trotz dieser Bindung nicht mehr entsprechend agglutinirt zu werden vermögen. Wir müssen demnach an der agglutinirbaren Substanz der Bakterien eine stabilere Bindungs- und eine labilere fällbare Gruppe unterscheiden, welch' letztere zum Eintritt der sichtbaren Agglutination nöthig ist.

Entsprechend diesen beiden unterscheidbaren Gruppen an der agglutinablen Substanz in den Bakterien konnten Eisenberg und Volk auch an der agglutinirenden Substanz des Serums eine bindende und eine functionelle, haptophore und agglutinophore Gruppe einwandsfrei unterscheiden. Behandelten die Autoren agglutinirendes Serum durch Erwärmen auf 65° oder durch Versetzen mit gleichen Theilen $^1/_4$ norm. HCl oder verdünnten Alkalien und nachträglicher Neutralisirung, so konnten sie zeigen, dass derartiges Agglutinin von den betreffenden Bakterien noch gebunden wird, ohne dass Agglutination eintritt. Wurden nämlich die Bakterien, welche in einem derart behandelten und inactivirten Serum eine Zeit lang verweilt hatten, nunmehr mit frischem, vollwirksamem, agglutinirendem Serum zusammen gebracht, so wurden sie auch von diesem nicht mehr agglutinirt, indem die haptophore Gruppe der agglutinablen Substanz bereits vorher besetzt worden war.

Ich war kurze Zeit nach Veröffentlichung der soeben aus einander gesetzten Versuche von Eisenberg und Volk über die Constitution der

---

[1] Friedberger, *Centralblatt für Bakteriologie.* 1901.

agglutinablen und agglutinirenden Substanz in der Lage, dieselben zu bestätigen [1], da ich damals fast mit den analogen Versuchen wie die genannten Autoren beschäftigt war. Ich stellte die betreffenden Experimente an Typhus- und Pyocyaneusbacillen und den entsprechenden agglutinirenden Seris an und zwar zum Theil in einer mit der Eisenberg-Volk'schen Versuchsanordnung völlig übereinstimmenden, zum Theil in einer von ihr abweichenden Weise. Bei den ersteren Versuchen zerstörte ich wie diese Autoren die Functionsgruppen der agglutinablen Substanz und des Agglutinins durch Einwirkung von $^1/_{10}$ Normal-Salzsäure, in einer anderen Versuchsreihe zog ich indessen abweichend von Eisenberg und Volk das Thierexperiment heran, um das Vorhandensein einer von der haptophoren Gruppe unterscheidbaren functionellen Gruppe an der agglutinablen Substanz der Bakterien zu zeigen.

Der Vollständigkeit halber füge ich in beistehender Tabelle I auch die erste der Eisenberg-Volk'schen Versuchsanordnung entsprechende Versuchsreihe bei.

Tabelle I.

Versuch über Vorhandensein von haptophorer und functioneller Gruppe in der agglutinablen Substanz von Typhusbacillen.

Typhusserum von Kaninchen. Agglutinationswerth 1 : 600 [2].

16. XI. 1901. Drei Agarculturen Typhusbacillen bleiben während drei Stunden mit $^1/_{10}$ Normal-Salzsäure bei 37° suspendirt, werden centrifugirt und bis zur neutralen Reaction mit physiologischer Kochsalzlösung gewaschen.

Eine Oese dieser so behandelten Typhusbacillen wird von obigem Serum weder in Verdünnung 1 : 100 noch 1 : 10 agglutinirt.

Solche nicht mehr agglutinablen Typhusbacillen werden nunmehr zu obigem Serum von Wirkungswerth 1 : 600 zugesetzt; nach einigem Verweilen bei 37° abcentrifugirt und das Centrifugat auf seine verbleibende agglutinirende Wirkung mit normalen Typhusbacillen geprüft.

Menge der zugesetzten, mit $^1/_{10}$ HCl vorbehandelten Typhusbacillen.	Verdünnung des agglutinirenden Serums.	Agglutinationsvermögen des Centrifugates berechnet auf das unverdünnte Serum.
1 Agarcultur.	10 ccm 1 : 10.	1 : 50 unvollständige Agglutination, 1 : 100 keine Agglutination.

[1] A. Wassermann, Discussion zu Ehrlich's Vortrag: „Die Seitenkettentheorie und ihre Gegner". *Deutsche med. Wochenschrift.* 1902. Ver.-Beil. Nr. 3.

[2] Als Grenzwerth des agglutinirenden Serums bezeichne ich stets diejenige kleinste Dose Serum, welche eine Oese 24stündiger Cultur in 1 ccm der Verdünnung mit 0·85 Procent NaCl im Reagensglase aufgeschwemmt, völlig agglutinirt, so dass die obenstehende Flüssigkeit ganz klar ist.

Wir ersehen aus dem vorstehenden Versuche, dass Typhusbacillen, welche in Folge Säureeinwirkung inagglutinabel geworden sind, trotzdem noch beträchtliche Mengen Agglutinin zu binden vermögen, so dass durch deren Zusatz und Abcentrifugieren die Wirksamkeit des agglutinirenden Serums von 1:600 auf knapp 1:50 herabgesetzt wird. Demnach besteht eine resistentere haptophore und eine labilere functionelle Gruppe in der agglutinablen Substanz, welch' letztere wir als agglutinable Gruppe bezeichnen wollen.

Wir haben nun, wie schon erwähnt, die Existenz dieser beiden Gruppen noch auf andere Weise, mit Hülfe des lebenden Organismus nachgewiesen. Nach der Seitenkettentheorie ist das Wesentliche für die Production specifischer Gegenstoffe im Serum das Vorhandensein der specifisch bindenden Gruppen an dem zur Immunisirung verwendeten Ausgangskörper, so dass er an die passenden Receptoren gebunden werden kann. So vermag man mit den ihrer Functionsgruppe der toxophoren Gruppe beraubten Toxinen, den Toxoiden, welche nur mehr ihre haptophore Gruppe besitzen, vollwirksame Antitoxine zu erzeugen (Ehrlich), ebenso mit den Complementoiden (P. Müller, Ehrlich und Morgenroth) im lebenden Organismus Anticomplemente zu erzielen. Dementsprechend musste es gelingen, auch mit Bakterien, welche durch Vorbehandlung mit $^1/_{10}$ HCl inagglutinabel geworden waren, mittels Vorbehandlung von Thieren ein agglutinirendes Serum zu erhalten, falls die Inagglutinabilität auf Zerstörung nur der agglutinablen bei Erhaltung der haptophoren Gruppe beruhte. Denn in diesem Falle konnte die betreffende Substanz der Bakterien im thierischen Organismus noch an die Receptoren gebunden werden. In der That gelingt dieses Experiment sehr leicht.

Tabelle II.

Erzielung von agglutinirendem Serum mittels inagglutinablen Bakterien.

Kaninchen I.	Kaninchen II.
1. XII. 1901. Eine durch Behandeln mit $^1/_{10}$ HCl inagglutinabel gewordene Typhus-Agarcultur intravenös. Blutserum vor der Injection agglutinirt Typhusbacillen 1:10 nicht vollständig, 1:20 negativ. 6. XII. Eine ebenso behandelte Typhuscultur intravenös. 16. XII. Thier entblutet. Serum agglutinirt Typhusbacillen 1:200 vollständig.	1. XII. 1901. In der gleichen Weise wie nebenstehendes Kan. I vorbehandelt. 20. XII. entblutet. Serum 1:100 agglutinirt Typhusbacillen vollständig. 1:200 nach einiger Zeit nicht vollständig.

Nachdem durch die vorstehenden Versuche das Vorhandensein einer haptophoren und einer agglutinablen Gruppe an der agglutinirbaren Substanz der Bakterien nachgewiesen war, wurde in analoger Weise das Bestehen zweier Gruppen an der agglutinirenden Substanz des Serums experimentell gezeigt. Zu diesem Behufe habe ich in analoger Weise, wie dies bereits von Eisenberg und Volk publicirt wurde, agglutinirendes Serum mit gleichen Theilen $^1/_5$ norm. HCl versetzt, nach mehreren Stunden Verweilens bei 37° neutralisirt und dann dieses so behandelte Serum auf seine agglutinirende Kraft geprüft. Typhusserum vom ursprünglichen Werthe 1:600 rief alsdann bei Verdünnung 1:10 keine Agglutination mehr hervor. Um nun zu beweisen, dass trotz des Fehlens der Agglutination die mit diesem inactivirten Serum in Berührung gewesenen Typhusbacillen dennoch sich mit inactivem Agglutinin beladen hatten, die haptophore Gruppe des Agglutinins also noch vorhanden war, wurden diese Typhusbacillen von Neuem mit intactem Serum versetzt. Hatten die Typhusbacillen sich thatsächlich beladen, dann durfte auch der neue Zusatz von unverändertem Serum keine Agglutination hervorrufen, da ja die haptophore Gruppe der agglutinirbaren Substanz alsdann bereits verstopft war, vorausgesetzt, dass unverändertes und inactivirtes Agglutinin gleiche Avidität besitzen. Dies ist in der That der Fall.

Tabelle III.

Versuch über Vorhandensein von haptophorer und functioneller Gruppe in der agglutinirenden Substanz von Typhusserum.

18.XI. 1901. 3 ccm Typhusserum von Kaninchen (Werth 1:600) mit 3 ccm $^1/_4$ norm. HCl versetzt, 4 Stunden bei 37° belassen, alsdann neutralisirt.

Derart behandeltes Serum 1:10 ergiebt keine Agglutination für Typhusbacillen.

In 1 ccm (Verdünnung 1:10) des durch HCl inactivirten und neutralisirten Serums wird eine Oese Typhuscultur aufgeschwemmt. Nach einiger Zeit, nachdem keine Agglutination eingetreten ist, wird 1 ccm vollwirksamen Serums (Verdünnung 1:200) zugefügt; es tritt auch hierbei keine Agglutination ein, während in der Controle die Verdünnung 1:200 eine Oese der gleichen Typhuscultur sofort vollständig agglutinirt.

Aus dem vorstehenden Versuche ersehen wir also, dass die haptophore Gruppe der agglutinirbaren Substanz verstopft war, so dass neues Agglutinin nicht mehr aufgenommen werden konnte. Es besitzt also auch die agglutinirende Substanz zwei Gruppen, eine stabilere haptophore und eine labilere Functionsgruppe, die agglutinophore. Nach dem Beispiele der Toxoide, Complementoide u. s. w. können wir für die Agglutinine, welche die agglutinophore Gruppe verloren haben,

den bereits von Eisenberg und Volk vorgeschlgenen Namen Agglutinoide wählen. Um die Wirkung von Agglutinoiden handelt es sich offenbar auch bei dem von Bail angegebenen Versuche, wonach Bakterien, welche der Wirkung eines bei 75 ° inactivirten agglutinirenden Serums ausgesetzt worden waren, inagglutinabel werden.

Mittels der zweiten, oben erwähnten, zum Nachweise der haptophoren Gruppe der agglutinirbaren Substanz von mir gewählten Versuchsanordnung durch das lebende Thier, konnte bei der agglutinirenden Substanz das Vorhandensein der beiden Gruppen nicht geführt werden. Entsprechend dem obigen Versuche in Tabelle II musste es hier gelingen durch Vorbehandlung von Thieren mit Agglutinoiden im Serum ein Antiagglutinin, welches die Wirkung des Agglutinins aufhebt, zu erzielen. Indessen waren alle meine Bemühungen, worauf ich noch weiter unten zu sprechen kommen werde, ein Antiagglutinin gegenüber einem Bakterienagglutinin zu erhalten, im Einklang mit der Seitenkettentheorie ebenso vergeblich, wie das anderer Autoren (Kraus). Das Bakterienagglutinin besitzt seine Receptoren in der zugehörigen Bakterienzelle und ein Erfolg ist also nur zu erzielen, wenn wir eine Thierart treffen, welche zufällig ganz ähnliche zu dem Agglutinin einpassende Receptoren besitzt. Dieses ist mir indessen trotz Versuches an allen möglichen Thierarten bisher nicht gelungen, wohl aber gelingt dies leicht für Hämagglutinine. Denn hier besitzt das Agglutinin seine Receptoren im rothen Blutkörperchen, also einem Bestandtheile des lebenden Organismus und dementsprechend ist hier die Möglichkeit der Bildung von Antiagglutinin gegeben.

Aus diesen Gründen können wir als Beweis für das Vorhandensein zweier Gruppen an der agglutinirenden Substanz nur die soeben aus einander gesetzten Versuche im Reagenzglase anführen, nicht aber Versuche im lebenden Organismus. Wir ersehen somit, dass bei dem Phänomen der Agglutination vier verschiedene Gruppen gegenseitig in Thätigkeit treten, die beiden haptophoren Gruppen an der agglutinablen bezw. agglutinirenden Substanz, sowie die agglutinable und die agglutinophore Gruppe.

Die gleichen Versuche, wie sie in den Tabellen als mit Typhusbacillen und Typhusserum ausgeführt geschildert wurden, habe ich auch mit Bacillus pyocyaneus und Pyocyaneus-Immunserum angestellt. Indessen will ich der Kürze halber, da die Resultate die gleichen waren, diese hier nicht ausführlich wiedergeben.

Was die praktische Bedeutung der soeben besprochenen Constitution der agglutinirbaren und agglutinirenden Substanz angeht, so müssen wir uns vor allem gegenwärtig halten, dass die Functionsgruppe in beiden die weit labilere gegenüber der haptophoren ist. Es kann also durch spontane Schädlichkeiten, z. B. des Nährbodens, durch Zusätze, die demselben gemacht

wurden, zu starke Alkalescenz desselben, unter Umständen die labile agglutinable Gruppe in Bakterien functionsunfähig werden, ebenso wie ein ungeeigneter Nährboden, z. B. die labilere Functionsgruppe von Giften, Diphtherie- oder Tetanusgift nicht zur vollen Ausbildung kommen lässt. Derartige Bakterien sind dann nicht oder unvollständig agglutinabel, binden aber noch Agglutinin. Es entsteht demnach unter diesen Umständen die praktisch wichtige Frage, ob wir berechtigt sind, bei Bakterien, z. B. fraglichen Typhusbacillen, sofern sie alle übrigen Kennzeichen der echten Vertreter dieser Species bieten, einfach auf den negativen Ausfall der Agglutination hin die Diagnose zu stellen, dass es sich nicht um die betreffende Bakterienart handelt. Unter allen Umständen ist die Feststellung der specifisch bindenden Eigenschaften einer derartigen fraglichen Bakterienspecies für das betreffende Agglutinin ein sichererer Weg, da die haptophore Gruppe weit stabiler ist. Wir werden auf diesen Punkt noch weiter unten ausführlicher zu sprechen kommen. Andererseits kann nun auch der spontane Fortfall der labileren Functionsgruppe des Agglutinins im Serum, also die spontane Bildung von Agglutinoiden praktisch in Frage kommen. Dass thatsächlich ältere Sera spontan eine derartige Umwandlung ihrer Agglutinine erleiden können, zeigten bereits Eisenberg und Volk an dem Beispiele eines über ein Jahr alten Typhusserums. Diese Autoren zeigten auch bereits die praktischen Folgen, die eine solche Umsetzung hat. Da, wie wir sahen, Bakterien Agglutinoide noch binden, dann aber in Folge der Verstopfung ihrer haptophoren Gruppe durch die Agglutinoide nun von intactem Agglutinin nicht mehr agglutinirt werden, so können Agglutinoide, welche sich in einem Serum gebildet haben, agglutinationshemmend wirken. Ist in einem Serum, das sich partiell zersetzt hat, ein Theil Agglutinoide, ein anderer noch Agglutinine, so sind drei Möglichkeiten vorhanden. Entweder die Agglutinoide haben grössere Avidität zur Bakterienzelle wie die unveränderten Agglutinine, oder sie haben die gleiche Avidität oder endlich eine geringere. Der letztere Fall wird praktisch keine weiteren Folgen haben, als dass ein solches Serum als im Ganzen abgeschwächt erscheint, indem Verdünnungen, welche früher noch agglutinirten, nunmehr unwirksam sind. Der erste Fall, welchen Eisenberg und Volk bei einem lange conservirten Typhusserum beobachteten, führt zu einem sehr paradox erscheinenden Verhalten des Serums. Da in diesem Falle die Bakterien vermöge der grösseren Avidität sich zuerst mit den unwirksamen Agglutinoiden sättigen, so wird also so lange keine sichtbare oder vollständige Agglutination eintreten, als noch Agglutinoide neben unverändertem Agglutinin vorhanden sind. Dadurch ergiebt sich also das paradoxe Verhalten eines solchen Serums, dass die niederen Verdünnungen, welche noch Agglutinoid

enthalten, nicht agglutiniren, während erst stärkere Verdünnungen, welche keine oder nur mehr geringe Mengen dieser Stoffe beherbergen, umgekehrt prompte Agglutination ergeben. Dieses Phänomen wurde, wie gesagt, von den genannten Autoren beobachtet, und sie kommen daher für diesen Fall mit Recht zum Schluss, dass die Agglutinoide eine höhere Avidität wie die Agglutinine zur Bakterienzelle besitzen müssen.

Nach meinen eigenen Erfahrungen über diesen Punkt, die sich auf altes Choleraserum beziehen, muss ich für dieses den zweiten Fall, also die gleiche Avidität der beiden Substanzen annehmen.

In diesem Falle muss sich ein sehr unregelmässiges Verhalten des Serums ergeben. Je nachdem zufälliger Weise mehr oder weniger Bakterien Agglutinin oder Agglutinoid binden, wird die Agglutination eine mehr oder weniger unvollständige sein. Eine vollständige Agglutination kommt überhaupt nicht zu Stande, selbst bei den schwächsten Verdünnungen nicht, indem stets ein Theil der Bakterien sich mit Agglutinoiden verbindet. Dadurch kommt das Verhalten zu Stande, dass z. B. eine Verdünnung 1:200 Choleravibrionen unvollständig agglutinirt, die Verdünnung 1:10 indessen ebenfalls keine völlige Agglutination ergiebt. Das Charakteristische eines solchen Serums mit Synagglutinoiden liegt also in der innerhalb einer weiten Zone verbreiteten unvollständigen Agglutination. Ja, es kann selbst vorkommen, wie aus der folgenden Tab. IV zu ersehen ist, dass in einer Versuchsreihe eine Verdünnung kaum Agglutination ergiebt, indem sich zufällig die Mehrzahl der Bakterien mit Agglutinoiden verband, während dieselbe Verdünnung in einem anderen Versuche eine weit stärkere Agglutination ergiebt, da diesmal mehr unveränderte Agglutinine gebunden wurden.

Das Verhalten eines derartigen Serums zeigt Tabelle IV. Das Serum ist ein aus dem Jahre 1896 stammendes, von Ziegen gewonnenes Cholera-Immunserum, das mit 0·5 Procent Carbol conservirt ist.

Tabelle IV.

Datum	Verdünnung des Serums	Agglutination
27. I. 1902	1:10	unvollständige Agglut.
	1:50	„
	1:100	„
	1:200	„
	1:400	„
30. I. 1902	1:10	„
	1:50	keine Agglutination
	1:100	unvollständige Agglut.
	1:200	„
	1:400	keine Agglutination

Dass es sich bei diesem alten Choleraserum thatsächlich um die Bildung von Agglutinoiden handelte, konnte leicht bewiesen werden, indem die von ihm nicht oder unvollständig agglutinirten Choleravibrionen auch bei nachherigem Zusatz vollwirksamen frischen Choleraserums nicht mehr zur Agglutination kamen. Uebrigens wandelt sich nach meinen Erfahrungen auch in frischen Seris recht häufig ein Theil der Agglutinine rasch in Agglutinoide um. Besonders bei sehr hochwerthigen Seris findet man in den ersten Tagen nach Entnahme des Serums eine beträchtliche Abnahme, worauf sich der Titer für längere Zeit constant hält.

Ob eventuell auch im lebenden Organismus, bei Thieren, die früher ein sehr hoch agglutinirendes Serum hatten, und deren Agglutinationswerth dann trotz fortdauernder Immunisirung stark herabgeht, wie man bisweilen beobachtet, es spontan zu einer Agglutinoidbildung kommen kann, konnte ich mangels geeigneten Materiales bisher nicht entscheiden.

II. Die Stellung der Agglutinine in Bezug auf andere im Serum vorhandene Stoffe.

Ueber das Verhältniss, in welchem die Agglutinine zu den anderen bei der Immunisirung im Serum auftretenden Stoffen, zu den Immunkörpern, Präcipitinen u. s. w., stehen, gehen die Meinungen der Autoren noch weit aus einander.

Ich habe mich in dieser Hinsicht zunächst der Frage zugewendet, ob die im normalen Serum vorhandenen und die bei der Vorbehandlung von Thieren im Immunserum auftretenden agglutinirenden Substanzen identische oder verschiedene Körper seien. Früher, in den ersten Jahren nach Entdeckung der Agglutinine, waren die Meinungen in letzterem Sinne einig. Man nahm an, dass es sich bei den im normalen Serum vorkommenden Agglutininen um nichtspecifische Stoffe handle, die gleichzeitig alle möglichen Bakterien zu verklumpen vermögen, während im Gegensatze hierzu im Immunserum ein anderes specifisches nur auf eine einzige Bakterienart abgestimmtes Agglutinin auftrete. Diese Ansicht musste aufgegeben werden, als Bordet für die im normalen Serum vorkommenden Bakterienagglutinine und Malkoff für die normalen Hämagglutinine mittels der Ehrlich'schen electiven Absorptionsmethode der Nachweis gelang, dass es sich bei dieser scheinbaren Nichtspecificität um das gleichzeitige Vorkommen mehrerer specifischer Agglutinine im normalen Serum handelt. Immerhin aber gaben diese Versuche darüber keine Auskunft, ob es sich dabei um identische oder verschiedene Substanzen handelt. Ich versuchte diese Frage für Bakterienagglutinine in folgender Weise zu lösen. Wenn es gelingt, einerseits gegen ein im normalen

Serum vorhandenes Agglutinin und andererseits gegen das entsprechende auf die gleiche Bakterienart wirkende, im Immunserum auftretende Agglutinin durch Vorbehandlung von Thieren mit derartigen Seris Antiagglutinine zu erhalten, und es hebt ein solches Antiagglutinin vice versa die Wirkung des normalen und des immunisatorisch gewonnenen Agglutinins auf, so war damit die Identität dieser Substanzen bewiesen. Nach dem bereits oben Erwähnten war es zum Gelingen dieses Versuches nothwendig, eine Thierart zu finden, welche zufälliger Weise einpassende, abstossungsfähige Receptoren zu einem Bakterienagglutinin besitzen musste. Ich wählte zu diesen Versuchen normales und immunisatorisch gewonnenes Agglutinin für den Bacillus pyocyaneus. Das normale Agglutinin für diesen Bacillus ist im frischen Ziegenserum enthalten, indem eine Verdünnung 1:10 normalen Ziegenserums Pyocyaneusbacillen in kurzer Zeit vollständig agglutinirt. Das immunisatorische gewann ich von einer mit Pyocyaneusbacillen vorbehandelten Ziege. Es wurden nunmehr eine Reihe der verschiedenartigsten Thiere, Kaninchen, Hühner, Meerschweinchen, einerseits mit dem Serum der normalen, andererseits mit demjenigen der immunisirten Ziege vorbehandelt und das Serum alsdann auf seine die Wirkung des im normalen und im Immunserum vorhandenen Pyocyaneus-Agglutinins aufhebende antiagglutinirende Kraft geprüft. Indessen bei keiner der genannten Thierarten war es gelungen, ein deutlich in die Erscheinung tretendes Antiagglutinin weder gegenüber dem normalen noch dem immunisatorischen Agglutinin zu erhalten.[1] Das Serum der mit Ziegenserum vorbehandelten Thiere ergab beim Mischen mit Ziegenserum Präcipitine, aber nach Absetzenlassen dieser Eiweissniederschläge zeigten sich sowohl die normalen wie die immunisatorischen Agglutinine in der obenstehenden Flüssigkeitsschicht quantitativ erhalten. Es war demnach nicht gelungen, ein Bakterienantiagglutinin zu erzielen.

Infolgedessen veranlasste ich Hrn. Dr. Ford, diese Frage bei den Hämagglutininen experimentell zu untersuchen. Bei diesen liegen, wie schon oben erwähnt, die Verhältnisse nach der Seitenkettentheorie zur Lösung dieser Frage weit günstiger.

Nehmen wir als Beispiel ein normales und ein immunisatorisch gewonnenes Agglutinin für die rothen Blutkörperchen des Huhnes, so haben beide ihre Receptoren in den Erythrocyten dieses Thieres, also in normalen Bestandtheilen eines lebenden Thieres. Hier war also durch Vorbehandlung des betreffenden Thieres, des Huhnes, einerseits mittels nor-

[1] Ich bin daher auch der Meinung, dass bei der Aufhebung der angeborenen Resistenz durch Anticomplemente (siehe Wassermann, *diese Zeitschrift*, 1901) Antiagglutinine nicht die Rolle spielen, welche Bedsretka (*Annales de l'Institut Pasteur*, 1901) ihnen zuzuschreiben scheint.

malen, andererseits Immunagglutinins die Möglichkeit zur Abstossung dieser Receptoren und damit zur Production von Antiagglutininen weit wahrscheinlicher als bei den Bakterienagglutininen, welche ihre Receptoren in der Bakterienzelle, keinem Bestandtheile des normalen Organismus besitzen. In der That ist es Ford[1], welcher diese Untersuchungen im Institut für Infectionskrankheiten ausführte und über dieselben bereits berichtet hat, gelungen, auf diese Weise sowohl ein Antiagglutinin gegenüber einem im normalen Serum befindlichen Hämagglutinin als auch dem entsprechenden immunisatorisch gewonnenen Hämagglutinin darzustellen. Bei der gegenseitigen Einwirkung dieser Antiagglutinine auf Agglutinine zeigte es sich, dass einerseits das mittels Vorbehandlung von normalem Serum gewonnene „normale Antiagglutinin" die Wirkung des Immun-Agglutinins und umgekehrt das „Immun-Antiagglutinin" diejenige des im normalen Serum enthaltenen Agglutinins aufzuheben vermag. Damit ist die Identität dieser Stoffe erwiesen, und wir dürfen bei der vollkommenen Analogie zwischen Hämagglutininen und Bakterienagglutininen den gleichen Schluss auch für diese ziehen.

Die Immunagglutinine sind also nur in Folge des Immunisirungsvorganges vermehrt abgestossene Gruppen, welche unter Umständen in geringer Anzahl bereits im normalen Serum abgestossen kreisen.

Eine weitere Frage aus diesem Capitel, deren Beantwortung noch durchaus nicht in einheitlichem Sinne erfolgt, ist die gegenseitige Stellung von Agglutininen und Präcipitinen, also jener Stoffe im agglutinirenden Immunserum, welche nach der Entdeckung von Kraus gelöste Bakterienproducte in Culturfiltraten zum Ausfällen bringen. Auch hier gehen die Meinungen weit darüber aus einander, ob diese beiden Stoffe identisch oder verschieden seien. Der Entdecker der Präcipitine Kraus und dessen Lehrer Paltauf waren Anfangs der Meinung, dass die Präcipitine in engstem Zusammenhange mit dem Phänomen der Agglutination stehen, indem die Bakterien bei der Bildung des Niederschlages mechanisch mit niedergerissen werden und dadurch das Phänomen der Agglutination zu Stande kommt. Demgegenüber nehmen zahlreiche andere Autoren an, dass die Niederschlagsbildung in Culturfiltraten und die Agglutination in Bakterienaufschwemmungen durch das Immunserum verschiedene Vorgänge und dementsprechend die präcipitablen und agglutinablen Substanzen in Bakterien, sowie die präcipitirende und agglutinirende Substanz im Serum ebenso verschieden sind. Radziewsky[2] suchte diese

[1] Ford, *Diese Zeitschrift.* 1902.
[2] Radziewsky, *Ebenda.* Bd. XXXIV.

Frage experimentell in der Art zu entscheiden, dass er Culturfiltrate von Bacterium coli mit austitrirtem agglutinirenden Serum versetzte und nach eingetretener Präcipitinbildung und Absetzenlassen des Niederschlages den zurückgebliebenen agglutinirenden Titre der obenstehenden Flüssigkeit quantitativ bestimmte. Er fand, dass trotz eingetretener reichlicher Präcipitinbildung der Agglutinationswerth fast quantitativ erhalten geblieben war und kommt daher zu dem Schlusse, dass Präcipitinbildung und Agglutination nicht identisch sind.

Zu dem gleichen Schlusse kommen Bail[1] und Pick[2], Letzterer auf Grund chemischer Differenzen der beiden Stoffe.

Demgegenüber legen Kraus und v. Pirko[3] besonderen Werth auf die quantitativen Verhältnisse, in welchen präcipitirbare Substanz und präcipitirendes Serum zu einander stehen. Bei einem bestimmten relativen Verhältniss zwischen Culturfiltrat und präcipitirendem Serum trat in ihren Versuchen nach eingetretener Präcipitirung ein deutlicher Verlust auch an Agglutinationswerth für Bakterien in dem Serum auf, welches die Präcipitirung hervorgerufen hatte. Kraus und v. Pirko kommen daher zu dem Schlusse, dass in der präcipitirbaren Substanz von Culturfiltraten ein Antheil vorhanden ist, der mit der agglutinirbaren Substanz in den Bakterien biologisch identisch ist.

Als ich selbst derartige Versuche zur Klärung dieser Frage anstellte, war ich ebenfalls nach den erhaltenen ersten Resultaten der Ansicht von Radziewsky, Bail, Pick u. A., dass präcipitable Substanz in Culturfiltraten und agglutinirbare Substanz in Bakterien verschieden seien, indem sich bei Anwendung von ca. gleichen Theilen Filtrates und Serums nach Abdekantirung des gebildeten Niederschlages die agglutinirende Kraft der Flüssigkeit quantitativ erhalten zeigte.

Hr. Geheimrath Koch, dem ich seiner Zeit diese Versuche vorführte, war indessen trotzdem fortgesetzt der Ansicht, dass agglutinirbare und präcipitirbare Substanz identisch seien, und veranlasste mich deshalb, diese Versuche weiter fortzusetzen.

Ich ging in Folge dessen in der Art vor, dass ich zu gleichbleibenden Mengen agglutinirenden und präcipitirenden Serums verschiedene Volumina Culturfiltrates zusetzte, und in der That ergab sich nunmehr bei einer genügend grossen Dosis von zugesetztem Filtrate, dass nach eingetretener Präcipitation die obenstehende Flüssigkeit auch sehr starken Verlust an ihrem agglutinirenden

[1] Bail, *Archiv für Hygiene.* 1902.
[2] Pick, *Beiträge zur phys. Chemie.* 1901.
[3] *Centralblatt für Bakteriologie.* Bd. XXXII. Nr. 1.

Titer erlitten hatte. Wir müssen demgemäss annehmen, dass in der präcipitirbaren Substanz in Culturfiltraten die gleiche Substanz enthalten ist, welche bei der Agglutination von Bakterien in Thätigkeit tritt. Die gleiche Substanz, welche bei der Agglutination innerhalb der noch erhaltenen Bakterienzelle sich mit dem agglutinirenden Serum bindet, ist in den Culturfiltraten aus den Bakterien ausgelaugt in der Flüssigkeit frei vorhanden und giebt dort mit dem Serum einen specifischen Niederschlag.

Die beistehende Tabelle V möge die soeben angeführten Versuchsresultate wiedergeben.

Tabelle V.

Versuch über die Identität von Präcipitin und Agglutinin. Agglutinations-Grenzwerth des verwendeten agglutinirenden Pyocyaneus-Immunserums von Kaninchen 1 : 1200.

Versuch A.

12. IV. 1902. 2 ccm obigen Serums werden mit 2 ccm sterilen Pyocyaneus-Culturfiltrates versetzt, sofortige Niederschlagsbildung. Nach 24 stündigem Stehen wird von dem voluminösen Niederschlage decantirt, ein Theil der klaren Flüssigkeit mit neuem Filtrat versetzt, es tritt nach mehreren Stunden noch eine Spur von Trübung auf. Der andere Theil der decantirten Flüssigkeit wird auf seinen agglutinirenden Titer geprüft. 1 : 1000 ergiebt nach einigen Minuten deutliche Agglutination der Pyocyaneusbacillen. Agglutinirender Titer also trotz fast vollständigen Verlustes der präcipitirenden Kraft quantitativ erhalten.

Versuch B.

12. IV. 1902. 2 ccm des gleichen Serums mit 18 ccm Pyocyaneus-Culturfiltrates versetzt, 24 Stunden stehen gelassen, alsdann von der gebildeten Präcipitatsäule abdecantirt. Neuzusatz von Culturfiltrat ergiebt keine Spur mehr von Niederschlagsbildung. Prüfung des agglutinirenden Titers der abdecantirten Flüssigkeit auf das ursprüngliche Serum berechnet:

1 : 1000 nach 5 Minuten keine Spur Agglutination,
1 : 700 „ „ „ „ „
1 : 100 „ „ unvollständige Agglutination.

Aus der vorstehenden Versuchs-Tabelle ersehen wir demnach, dass bei nicht ganz vollständiger Erschöpfung des Serums an präcipitirender Kraft (Versuch A) der agglutinirende Titer vollkommen erhalten bleibt, indem offenbar zum Phänomen der Agglutination weit geringere Mengen der gleichen Substanz im Serum ausreichen als zu dem der deutlichen Präcipitation. Um einen beträchtlichen Verlust an agglutinirender Kraft des Serums nach Präcipitinbildung zu erzielen, muss ein grosser Ueberschuss

an Culturfiltrat zugesetzt werden (Versuch B), da erst dann eine quantitativ genügende Bindung der specifischen Substanz des Serums erfolgt. Es sprechen also diese Versuche vollkommen für die Ansicht von Kraus und v. Pirko von der Identität der beiden Substanzen. Ich glaube indessen nicht, dass der gesammte Niederschlag, der in alten Culturfiltraten bei Zusatz von Immunserum sich bildet, ausschliesslich nur aus der Substanz besteht, welche bei der Agglutination innerhalb der Bakterienzelle präcipitirt wird. Diese letztere Substanz bildet einen Bestandtheil des Präcipitates, daneben können indessen in alten Culturfiltraten sicher noch andere aus den ausgelaugten Bakterienkörpern herrührende Substanzen vorhanden sein, ich erinnere nur an die Leukocyten und Erythrocyten lösenden Stoffe, welche beim Immunisiren ebenfalls Receptoren im Organismus finden und demgemäss dann von dem Serum gleichfalls präcipitirt werden. Auf diese Weise deute ich die auf Grund äusserst sorgfältiger chemischer Untersuchungen von Pick gefundene Thatsache eines vom Agglutinin verschiedenen Coagulins.

Der directe Weg, die Stellung der agglutinablen und präcipitablen Substanz zu einander zu bestimmen durch Immunisiren von Thieren mit möglichst reinen chemischen Substanzen und Vergleich des erhaltenen Serums auf seine agglutinirende bezw. präcipitirende Wirkung ist bisher, soweit ich die Litteratur übersehe, nicht gelungen.

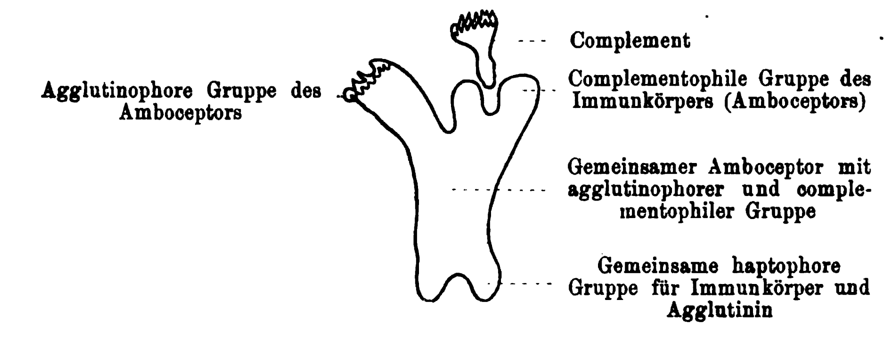
Eine weitere praktisch und theoretisch gleich wichtige Frage ist das Verhalten von Agglutinin zu Immunkörpern (Amboceptor).

In dieser Hinsicht betont Baumgarten[1] die Identität dieser Substanzen, und auch Gruber[2] nimmt einen innigen Zusammenhang zwischen dem Phänomen der Agglutination und der Auflösung von Bakterien an. Demgegenüber stehen die Ansichten der grossen Mehrzahl anderer Forscher, wie Ehrlich und Morgenroth, Mertens, Bordet, Metschnikoff, Gengou, Castellani u. A., welche Agglutinine und Immunkörper (Amboceptoren) als völlig verschiedene und unabhängig neben einander auftretende Körper betrachten. In jüngster Zeit ist es endlich Brieger[3] gelungen, aus Typhusbacillen eine Substanz zu gewinnen, mittels deren Schütze[4] bei Thieren ein stark agglutinirendes Serum, indessen keine Erhöhung der baktericiden Kraft erhielt, so dass dies ebenfalls für die Verschiedenheit der beiden Substanzen spricht.

---

[1] Baumgarten, *Berliner klin. Wochenschrift.* 1901.
[2] Gruber, *Münchener med. Wochenschrift.* 1901.
[3] Brieger, *Deutsche med. Wochenschrift.* 1902.
[4] Schütze, *Ebenda.* 1902.

Die Lösung dieser, wie gesagt, noch immer strittigen Frage ist allerdings nicht so leicht, wie es auf den ersten Anblick erscheint. Das Einfachste und Beweisendste wäre, einen Antiimmunkörper oder ein Antiagglutinin zu erzielen und zu prüfen, ob jedes dieser Sera die Wirkung von Immunkörper und Agglutinin in gleichen Mengenverhältnissen aufhebt oder nicht. Indessen ist, wie schon oben erwähnt, die Herstellung eines Bakterien-Antiagglutinins bisher nicht gelungen. Die meisten Autoren gründen nun ihre Ansicht von der Verschiedenheit von Agglutinin und Immunkörper darauf, dass es leicht gelingt, Sera zu finden, welche stark agglutiniren ohne Bakterien zu lösen, oder dass bei längerer quantitativer Beobachtung eines Serums agglutinirende und baktericide Kraft nicht parallel gehen. Alle diese Fälle kommen in der That, wie Jeder, der sich mit diesen Dingen praktisch beschäftigt, weiss, sehr häufig vor. Am leichtesten ist dies bei Hog-Cholera zu demonstriren, wo es unschwer ge-



lingt, ein Serum von ungemein starkem Agglutinationswerth ohne jede Immunisirungskraft zu gewinnen. Indessen beweist dies für die vollkommene Verschiedenheit von Agglutinin und Immunkörper nichts. Der Immunkörper bedarf zu seiner Wirkung stets des Complementes, das Agglutinin nicht, wie am beweisendsten aus meinen Anticomplement-Versuchen hervorgeht. Das Anticomplement hebt die Wirkung des Immunkörpers, nicht aber die der agglutinirenden Substanz auf. In Folge dessen ist eine quantitative Differenz zwischen agglutinirender und bakterienauflösender Kraft eines Serums noch kein Beweis gegen die Identität von Agglutinin und Immunkörper, indem letzterer wohl vorhanden, aber nicht das zur Entfaltung seiner Wirkung nöthige Complement vorfindet. Es können demnach trotzdem die beiden Substanzen ein und dieselbe haptophore Gruppe besitzen, wie es beistehende Zeichnung wiedergiebt. Aus dieser geht klar hervor, dass bei nicht genügend vorhandenem Complement die Lösung ausbleiben muss, während die Agglutination eintritt, trotzdem

in diesem hier aufgezeichneten Falle Agglutinin und Immunkörper ein und denselben Amboceptor bezw. haptophore Gruppe besitzen. Quantitative Schwankungen zwischen den beiden Phänomen beweisen also nichts gegen die Identität des Amboceptors für beide. Auch die von Mertens[1] herangezogene Thatsache, dass ein sehr altes, Jahre lang aufgehobenes Choleraserum seine agglutinirende, nicht aber seine bakterienauflösende Eigenschaft einbüsst, ist nach den weiter oben aus einander gesetzten Verhältnissen über die Constitution der Agglutinine nicht beweisend für die völlige Verschiedenheit von Immunkörper und Agglutinin. Denn wir wissen, dass die agglutinophore Gruppe sehr labil ist und in alten Seris zum grössten Theil zerstört wird, so dass dann nur die resistentere haptophore Gruppe zurückbleibt, das Agglutinoid. Dies letztere ist indessen bisher nicht reactivirbar, wie dies für den Immunkörper wohl der Fall ist, so dass ein solches Serum dann keine sichtbare Agglutination mehr giebt, wohl aber im Thierkörper, woselbst der Immunkörper durch das Complement seine lösende Fähigkeit wiederfindet, die ausgesprochenste und gegen den früheren Titer kaum verminderte Lösungskraft für Choleravibrionen zeigt. Dass dem in der That so ist, kann man jeder Zeit durch den oben beschriebenen Nachweis von Agglutinoiden in einem solchen Serum führen. Choleravibrionen, welche man in ein derartiges altes, nicht mehr agglutinirendes Choleraserum bringt, werden in Folge Beladung mit den Agglutinoiden alsdann inagglutinabel. Es ist also in einem solchen alten, nicht mehr agglutinirenden Serum durchaus nicht das gesammte Agglutinin zerstört, sondern nur die agglutinophore Gruppe, der Amboceptor ist noch vorhanden und dieser kann mit dem Immunkörper identisch sein, nur kann das Agglutinationsphänomen nicht reactivirt werden, wohl aber durch neues Complement die Bakterienauflösung. Die hier in Rede stehende Frage ist indessen nicht bloss eine akademisch theoretische, sondern sie besitzt für den Bakteriologen eine sehr wichtige praktische Seite. Bei der immer mehr zunehmenden Erfahrung, dass es für sehr viele der wichtigsten Infectionserreger, Cholera, Typhus, Dysenterie u. s. w. morphologisch und culturell so nahestehende Arten giebt, dass wir sie mit den gewöhnlichen Differenzierungsmitteln nicht unterscheiden können, sind die Specificitätsreactionen des Immunserums ein durchaus nöthiges Rüstzeug der bakteriologischen Diagnose geworden. In dieser Beziehung verfügen wir über die specifisch auflösende Kraft des Serums, die wir im Pfeiffer'schen Versuch diagnostisch verwerthen und über die specifisch agglutinirende Eigenschaft eines Immunserums. Besitzen nun Immunkörper und Agglutinin ein und dieselbe hapto-

[1] Mertens, *Deutsche med. Wochenschrift.* 1901.

phore Gruppe, dann kann von einer Verschiedenheit in der specifischen Zuverlässigkeit der Phänomene nicht die Rede sein, dann bedeuten beide einfach dasselbe, und wir würden dann Angesichts der Einfachheit und Schnelligkeit der Agglutination sicherlich den Vorzug vor dem Thierversuch geben und uns mit dieser begnügen. Ich habe daher, um diese Frage zu lösen, folgenden Weg beschritten. Wenn wir einem Thiere Bakterien oder Bakterienproducte injiciren, so erhalten wir im Serum specifisch lösende und agglutinirende Eigenschaften. Falls diese beiden Phänomene seitens völlig verschiedener Substanzen hervorgerufen werden, so muss es gelingen, nach Ausschaltung eines Theiles, beispielsweise der agglutinogenen Substanz in den Bakterien bezw. deren Producten, ein Serum zu erzielen, das unverändert stark lösende Eigenschaften, dagegen eine sehr verminderte agglutinirende Fähigkeit zeigt, ohne dass dieser letztere Mangel auf Bildung von Agglutinoiden beruht, wie dies bei sehr alten Seris der Fall ist. Zu diesem Versuche bediente ich mich alter Filtrate von Pyocyaneusculturen. Spritzt man einem Kaninchen 1 bis 2 ^{ccm} eines solchen alten Filtrates in die Blutbahn, so zeigt nach 7 bis 8 Tagen das Serum dieses Thieres für Pyocyaneusbacillen specifisch lösende und agglutinirende Kraft. Es enthält also ein derartiges keimfreies Filtrat agglutinable Substanz, welche von den Bakterien herrührend in der Flüssigkeit gelöst ist, und die im Organismus zur Production des Agglutinins führt. Aus den obigen Versuchen ist ersichtlich, dass diese agglutinable Substanz einen Theil des Niederschlages bildet, der beim Mischen von agglutinirendem Serum mit Culturfiltraten entsteht, dass also die Möglichkeit gegeben ist, diese Substanz mit Hülfe agglutinirenden Serums zum grössten Theile auszufällen und zu entfernen.

Centrifugirt man eine derartige Mischung von hochwerthigem agglutinirendem Pyocyaneusserum, das durch Immunisirenvon Thieren mit frischen Agarculturen von Pyocyaneus gewonnen wurde, und Pyocyaneus-Culturfiltrat nach eingetretener Präcipitation von dem gebildeten Niederschlage ab und prüft die klare Flüssigkeit an Thieren, so ist diese noch giftig und erzielt bei Thieren active Immunität; denn, wie ich in einer früheren Arbeit gezeigt habe, besitzt das Pyocyaneusserum, welches durch frische lebende Culturen erzeugt wird, nur bakterictde, indessen keine antitoxische Kraft. Ein solches Serumfiltratgemisch, aus dem wir die präcipitirte agglutinable Substanz durch Centrifugiren entfernt hatten, wurde nunmehr Kaninchen intravenös injicirt; einer Parallelreihe von Kaninchen wurden die entsprechenden Mengen unveränderten Culturfiltrates auf die gleiche Weise einverleibt und nach einiger Zeit bei beiden Versuchsreihen der baktericide und agglutinirende Titer des Serums bestimmt, wie es die beifolgende Tabelle wiedergiebt.

Tabelle VI.

A. Vorbehandlung von Thieren mit Pyocyaneus-Filtrat, dessen agglutinable Substanz ausgefällt war.

Kaninchen I.

23. I. 1902. 4 ccm Pyocyaneus-Filtrat werden mit 2 ccm Pyocyaneus-Immunserum von Ziege (rein bakterieid) versetzt, Präcipitat abcentrifugirt. Von der klaren Flüssigkeit erhält obiges Kaninchen 3 ccm entsprechend 2 ccm Pyocyaneus-Filtrat intravenös.

Serum des Kaninchens vor der Injection agglutinirte Pyocyaneus in Verdünnung 1:20 nicht.

31. I. Serum entzogen u. geprüft.

B. Vorbehandlung von Thieren mit unverändertem Pyocyaneus-Filtrat.

Kaninchen II.

23. I. 1902. 2 ccm Pyocyaneus-Filtrat intravenös.

Serum vor der Injection entzogen agglutinirte Pyocyaneus in Verdünnung 1:20 nicht.

31. I. Serum entzogen u. geprüft.

Prüfung des Serums vorstehender Kaninchen.

Kaninchen I.

Agglutinations-Titer:

2. II. 1902. 1:20 agglutinirt Pyocyaneusbacillen unvollständig.
1:50 „ „ nicht.

Immunisirungs-Titer:

Meerschweinchen I.	Meerschweinchen II.	Meerschweinchen III.
2. II. 1902. 0·05 ccm Ser. von Kaninchen I entzogen, am 31. I. gemischt mit einer halben Oese lebender Pyocyaneusbac. intrap. 5. II. †, im Peritoneum zahlr. Pyocyaneusbacillen.	2. II. 1902. 0·1 ccm Ser. von Kan. I entzogen, am 31. I. gemischt mit einer halben Oese lebender Pyocyaneus-bacillen intraperitoneal. Munter, lebt.	2. II. 1902. 0·1 ccm Serum von Kaninchen I entzogen, am 23. I. vor der Vorbehandlung gemischt mit einer halben Oese lebend. Pyocyaneusbac. intraper. 4. II. †.

Demnach Agglutinations-Titer: 1:20 unvollständige Agglutination,
Immunisirungs-Titer: 0·1 ccm Serum gegen $^1/_2$ Oese Cultur.

Kaninchen II.

Agglutinations-Titer:

2. II. 1902.	1:20	agglutinirt	Pyocyaneusbacillen	vollständig,
	1:50	„	„	„
	1:100	„	„	„
	1:200	„	„	unvollständig,
	1:300	„	„	nicht.

Immunisirungs-Titer:

Meerschweinchen I.	Meerschweinchen II.	Meerschweinchen III.
2. II. 1902. 0·05 ccm Ser. von Kaninchen II entzogen, 31. I. gemischt mit einer halben Oese Pyoc.-Bacillen intraperitonéal. 5. II. abgemagert. 7. II. †.	2. II. 1902. 0·1 ccm Ser. von Kaninchen II entzogen, 31. I. gemischt mit einer halben Oese Pyocyaneusbacillen intraperitoneal. Munter, lebt.	2. II. 1902. 0·1 ccm Serum von Kaninchen II entzogen, 23. I. vor der Vorbehandlung gemischt mit einer halben Oese Pyoc.-Bacillen intraperitoneal. 4 II. †.

Demnach Agglutinations-Titer: 1 : 100 vollständig, 1 : 200 unvollst. Aggl.
Immunisirungs Titer: 0·1 ccm Serum gegen $^1/_2$ Oese Cultur.

Aus der vorstehenden Versuchsreihe ersehen wir, dass bei beiden Thieren der Immunisirungswerth des Serums ungefähr gleich ist, dass dagegen bei dem Kaninchen I, welches Pyocyaneusfiltrat nach Ausfällung der agglutinablen Substanz erhalten hatte, der Agglutinationstiter ca. 10 Mal geringer ist, als bei Kaninchen II.

Ich habe diesen Versuch mehrmals wiederholt und stets mit dem gleichen Resultate, dass dasjenige Thier, welches das Culturfiltrat erhielt, dem das Präcipitat entzogen war, eine weit stärkere Differenz im Agglutinationstiter als im Immunisirungswerth gegenüber dem mit unverändertem Filtrate vorbehandelten Thiere zeigte.

Nach den obigen Auseinandersetzungen müssen wir demnach auf Grund dieser Versuche annehmen, dass Agglutinin und Immunkörper, wenigstens beim Bacillus pyocyaneus, zwei völlig getrennte Substanzen sind, welche auch die haptophore Gruppe nicht gemeinsam haben, und dementsprechend für die Praxis Agglutinationsprobe und Immunitätsreaction (Pfeiffer'scher Versuch) als zwei gesonderte Reactionen betrachten.

III. Ueber Partialagglutinine.

Die wichtigste Frage bei den Agglutininen ist die nach ihrer Specificität, da diese direct in die Praxis der Bakteriologie eingreift. Indessen herrschen gerade darüber, selbst in den Kreisen der Fachbakteriologen, noch recht aus einander gehende Ansichten. Vielfach wird die Agglutination als „Gruppenreaction" bezeichnet, die auch auf nahestehende andere Bakterienarten übergreift und daher nicht streng specifisch ist. In der That ist es zweifellos und durch vielfache Beobachter festgestellt, dass verschiedene, aber sehr nahestehende Bakterienarten, z. B. Rinder- und Menschentuberculose, Typhus und gewisse Stämme Bacterium Coli, innerhalb gewisser Grenzen durch das Agglutinin der anderen Art beein-

flusst werden. Hierzu kommt, dass andererseits Stämme ein und derselben Species, z. B. Typhusbacillen mit ein und demselben Typhusagglutinin in quantitativer Beziehung ungemein verschieden reagiren. So ist es jedem, der sich viel mit Agglutination von Typhusbacillen beschäftigt hat, bekannt, dass es Stämme von echtem Typhus giebt, die von einem Typhusserum bereits in einer sehr starken Verdünnung vollständig agglutinirt werden, während andere, eben so sichere Typhusstämme (sog. „schwer agglutinable“) oft einer 5- bis 10 fach höheren Concentration bedürfen, um völlig agglutinirt zu sein.

Diese Thatsachen haben bereits Durham[1] dazu geführt, eine Theorie aufzustellen, die sich mit den Befunden deckt, die Ehrlich und Morgenroth[2] für den Immunkörper feststellen konnten. Ehrlich und Morgenroth konnten nämlich für den hämolytischen Immunkörper nachweisen, dass derselbe nicht eine einheitliche Substanz ist, sondern sich aus vielen Einzel- oder Partialimmunkörpern zusammensetzt, deren jeder einem Receptor im Blutkörperchen entspricht. Es ist also der Gesammtimmunkörper das Reactionsproduct aller Receptoren im Blutkörperchen, die in dem zur Vorbehandlung gewählten Thiere abstossungsfähige Gegengruppen fanden.

Demgemäss hängt die Specificität eines Serums davon ab, ob zwei Zellenarten gemeinsame Receptoren besitzen oder nicht. Im ersteren Falle wirkt das Serum auf beide, im letzteren Falle nur auf diejenige, mittels welcher das betreffende Serum producirt wurde.

Ich habe nach dieser Richtung auch die Agglutinine untersucht und zwar wählte ich hierzu als Versuchsobject Bacterium coli. Diese Bakterienart ist zu derartigen Untersuchungen ganz besonders geeignet, da die verschiedenen Stämme von Bacterium coli einem agglutinirenden Serum gegenüber, das mit einem Stamm Bacterium coli bereitet wurde, ein gänzlich verschiedenes und regelloses Verhalten zeigen. Es liegt hierüber eine grosse Litteratur vor, aus der übereinstimmend hervorgeht, dass ein agglutinirendes Coliserum, das beispielsweise Stamm A agglutinirt, Stamm B nicht, Stamm C erst in hohen Concentrationen agglutinirt u. s. w. Wenn wir uns daher bei Bacterium coli strenge auf den Boden der bisherigen Specificität des Serums stellen wollten, so müssten wir zu dem Schlusse gelangen, dass es viele Milliarden verschiedener Coliarten giebt. Denn selbst die Colibakterien ein und desselben Individuums zeigen ein derartig verschiedenes Verhalten in Bezug auf Agglutination durch ein Serum. Ich will auf diesen Punkt hier nicht näher eingehen, da

[1] Durham, *Journal of experim. Med.* 1901.
[2] Ehrlich und Morgenroth, *Berliner klin. Wochenschrift.* 1901.

Hr. Dr. Totsuka, der sich auf meine Veranlassung speciell mit den Fragen der Agglutination von Bacterium coli befasst hat, in einer nachfolgenden Arbeit ausführlich hierüber berichten wird.

Dieses so regellose Verhalten der einzelnen Bacterium coli Stämme in Bezug auf Agglutination findet seine Erklärung, wenn wir für das Agglutinin von Bacterium coli nachweisen können, dass es sich aus einzelnen Partialagglutininen zusammensetzt. Dementsprechend besteht dann auch die agglutinable Substanz im Bacterium aus einzelnen kleinsten Elementen, Receptoren, deren jedes ein Partialagglutinin erzeugt. Besitzen zwei Stämme Bacterium coli völlig gleiche solcher Elemente, so werden sie beide von demselben Serum gleichmässig agglutinirt, besitzt Stamm B nur wenige mit A gemeinsame Receptoren, so wird er von A Serum nur in hohen Concentrationen verklumpt, besitzt er eine höhere Anzahl, so wird er bereits von geringeren Concentrationen des A-Serums agglutinirt u. s. w.

Um den experimentellen Nachweis für eine derartige Zusammensetzung des Agglutinins zu liefern, habe ich eine Versuchsanordnung befolgt, die bereits von Ehrlich und Morgenroth zur Lösung einer solchen Frage in Vorschlag gebracht wurde.

Wenn nämlich thatsächlich die gesammte agglutinable Substanz einer Bakterienzelle aus vielen Einzeltheilen sich zusammensetzt, so ist im Sinne der Ehrlich'schen Auffassung und wie dies bereits Ehrlich und Morgenroth zum Ausdruck brachten, anzunehmen, dass nicht alle diese Einzeltheile in verschiedenen thierischen Organismen die völlig gleichen Receptoren finden. Es wird also unter diesen Umständen der gleiche Stamm A, sofern wir mit ihm verschiedene Thierspecies, z. B. Kaninchen, Meerschweinchen, Taube u. s. w. vorbehandeln, ein Serum liefern, das je nach der Thierart gewisse Verschiedenheiten zeigt.

Um dieses zu entscheiden, bin ich in folgender Weise vorgegangen. Es wurden mehrere Kaninchen, Meerschweinchen und Tauben mit ein und demselben Colistamme I vorbehandelt. Alsdann wurde das Serum dieser Thiere an 15 verschiedenen Colistämmen auf Agglutination geprüft.

Bei dieser Prüfung ergab sich nun thatsächlich eine Verschiedenheit der drei Serumarten, obgleich sie mit ein und derselben Cultur gewonnen worden waren. So agglutinirte das Kaninchenserum I in Verdünnung 1:100 ausser Coli I, mit dem das Thier vorbehandelt worden war, noch Stamm Coli 10 und Coli 14. Das Meerschweinchenserum I, das ebenso stark wirksam gegen Coli I war, wie das Kaninchenserum, agglutinirte selbst in Verdünnung 1:50 keinen der übrigen 15 Stämme. Das Taubenserum I endlich agglutinirte nicht Stamm 10 und 14, welche vom Kaninchenserum I verklumpt worden

waren, wohl aber Stamm 7, der im Gegensatze hierzu von keinem der anderen Sera I agglutinirt wurde.

Aus dieser Versuchsreihe, welche in ausführlicherer Weise Hr. Dr. Totsuka bringen wird, ersehen wir also nach den obigen Darlegungen, dass thatsächlich das Agglutinin entsprechend den einzelnen Theilen der agglutinablen Substanz sich aus Einzel- oder Partialagglutininen zusammensetzt und dass demnach ein Bakterienagglutinin je nach der biologischen Beschaffenheit des Thieres, von dem es gewonnen wurde, in seiner Constitution schwanken kann.

Auf Grund dieser Thatsachen können wir nunmehr auch an die Beantwortung der oben erwähnten Streitfrage, ob die Agglutination eine streng specifische oder eine „Gruppenreaction" ist, gehen. Nach dem soeben Auseinandergesetzten wird ein Serum A dann eine andere Bakterienart B agglutiniren, sofern dasselbe eine genügende Menge Partialagglutinine besitzt, die zu B einpassen. Dieses Verhältniss und Vorkommen ist nach den bisherigen Untersuchungen für die verschiedenen Bakterienarten ein sehr verschiedenes. Während nach den Untersuchungen von R. Koch die verschiedenen zur Tuberculosegruppe gehörigen Arten fast stets eine genügende Menge gemeinsamer Partialagglutinine besitzen, so dass ein Serum A, stets auch Species B, C u. s. w. agglutinirt und präcipitirt, ist dies beispielsweise für Typhus und Bacterium coli weit seltener. Hier ist das Verhalten derart, dass ein Typhusserum die weitaus grösste Anzahl von Bacterium coli Stämmen selbst in starken Concentrationen unbeeinflusst lässt. Allerdings ist nicht in Abrede zu stellen, dass es einzelne Colistämme giebt, welche von Typhusserum in weit stärkeren Verdünnungen als von normalem Serum agglutinirt werden, wie dies von Mauro Jatta[1], Beco[2], Sternberg[3] und Anderen bereits beobachtet wurde. In diesen Fällen handelt es sich dann um eine Anzahl gemeinschaftlicher Partialagglutinine zwischen Typhusbacillen und den betreffenden Coliarten, und es wäre unrichtig, deshalb das Typhusagglutinin als eine „Gruppenreaction" für nahestehende Coliarten zu erklären; denn es ist ebenso leicht möglich, dass auch ein anderer Mikroorganismus, der überhaupt nicht zur Coligruppe gehört, einige gemeinschaftliche Partialagglutinine mit Typhus besitzen und dann ebenfalls von Typhusserum stärker als von normalem agglutinirt werden kann. Die Antwort auf die obige Streitfrage kann demnach überhaupt nicht in einer für alle Bakterienarten

[1] Mauro Jatta, *Diese Zeitschrift*. Bd. XXXIII.
[2] Beco, *Centralblatt für Bakteriologie*. Bd. XXVI.
[3] Sternberg, *Diese Zeitschrift*. Bd. XXXIV.

einheitlich gültigen Weise gegeben werden. Denn während, wie wir sahen, bei der Tuberculosegruppe ein constantes Vorhandensein von grossen Mengen gleichartiger Partialagglutinine die Differenzirung der verschiedenen Arten mittels der Agglutination unmöglich macht, treffen wir bei Typhus und Coli in sehr seltenen Fällen eine so reichliche Anwesenheit von gleichen Partialagglutininen, dass die Differenzirung schwierig wäre, und ebenso ist es möglich, dass bei anderen Bakterienarten überhaupt keine oder so wenige gleichartige Partialagglutinine auftreten, z. B. bei Pest (Kolle), dass auch nächststehende Arten von dem betreffenden Agglutinin nicht beeinflusst werden. In dieser Hinsicht muss nicht nur jede Bakterienart für sich genau betrachtet werden, sondern es kann dabei nach den obigen Versuchen selbst die Thierart, von welcher das Serum stammt, ob von Kaninchen, Ziege, Pferd u. s. w., eine Wichtigkeit haben, indem bei dem einen Thiere sich etwas andere Partialagglutinine bilden, als bei dem anderen.

Die praktisch wichtigste Frage ist nun die, ob wir bei Bakterienarten, bei denen ein solches Vorkommen von gleichen Partialagglutininen sicher nachgewiesen ist, wie z. B. bei Typhus und Coli, trotzdem mittels der Agglutination eine sichere Differenzirung durchführen können. Diese Frage ist nach meinen Erfahrungen zu bejahen, allerdings müssen die Anwendungsregeln der Agglutinationsprobe, wie sie jetzt meistentheils in der bakteriologischen Praxis üblich sind, geändert werden.

In dieser Beziehung ist zuerst erforderlich, dass jedes Serum, z. B. Typhusserum, das zur Agglutinationsprobe verwendet wird, vollständig auf seinen Endwerth austitrirt wird. Da die gemeinsamen Partialagglutinine stets nur einen Theil des Gesammtagglutinins ausmachen, so sind sie in den dem Endwerthe eines Serums nahestehenden Verdünnungen in weit geringerer Menge vorhanden, und diese Endverdünnungen sind daher weit specifischer als die concentrirteren Serumlösungen. Es ist daher nicht angängig, wie es bisher vielfach geschieht, eine bestimmte Verdünnung, z. B. 1:100 oder 1:200, für Typhusserum zur Differenzirung mittels der Agglutination anzugeben. Vielmehr richtet sich die anzuwendende Verdünnung völlig nach der Wirkungshöhe des Serums. Von einem Serum, dessen Wirkungsgrenze bei 1:500 liegt, wird eine Verdünnung 1:400 geeignet sein, bei einem Serum, dessen Wirkungswerth 1:20000 ist, wäre eine Verdünnung 1:400 noch so concentrirt, dass in ihr etwaige vorhandene gleiche Partialagglutinine noch in zu grossen Mengen vorhanden wären.

Es lässt sich also als allgemeine Regel aufstellen, dass wir bei der Agglutination stets mit den Verdünnungen arbeiten müssen, welche sich nicht zu entfernt von dem für die be-

treffende Bakterienspecies austitrirten Grenzwerthe bewegt. Eine positive Agglutination ist nach meinen Erfahrungen alsdann unbedingt entscheidend für die Zugehörigkeit zu der Species, mit welcher das serumliefernde Thier vorbehandelt worden war.

Wenden wir uns nunmehr zur Betrachtung der Frage, ob ein negativer Ausfall bei dieser Ausführung der Agglutination entscheidend ist gegen die Zugehörigkeit zu der betreffenden Species, so kommen hierbei die sogen. „schwer agglutinablen" Vertreter mancher Bakterienarten in Betracht. Schon oben ist darauf aufmerksam gemacht worden, dass sich die einzelnen Stämme einer Bakterienart recht verschieden auf Agglutinabilität verhalten können. In weitaus der grössten Anzahl der Fälle sind freilich die Unterschiede keine sehr bedeutenden, in vereinzelten Fällen indessen sind mir Differenzen bis zum 10fachen vorgekommen, so dass ein Serum, das gewöhnliche Typhusstämme in Verdünnung 1:10000 agglutinirte, einen derartig schwer agglutinablen erst bei 1:1000 völlig verklumpte. Diese vereinzelten Fälle, welche beim Arbeiten mit den dem Grenzwerthe für Durchschnittsstämme nahen Verdünnungen negative und erst bei stärkeren Concentrationen positive Reactionen ergeben, können bei der Deutung Schwierigkeiten bereiten, da sich ihrer Agglutinationsfähigkeit bereits die Vertreter fremder Species nähern, welche emeinsame Partialagglutinine im Serum besitzen.

Für solche, wie gesagt, stets sehr vereinzelte Fälle möchten wir auf Grund von Versuchen, welche Hr. Dr. Totsuka berichten wird, empfehlen, an die Stelle der sichtbaren Agglutination die quantitative Bestimmung der gebundenen Agglutininmengen zu setzen. Eine fremde Bakterienspecies, welche von einem heterologen Serum agglutinirt wird, vermag aus diesem naturgemäss nur die ihr gemeinsamen Partialagglutinine zu binden, nicht aber das Gesammtagglutinin, wie die homologe Bakterienart. Demgemäss entzieht eine fremde Bakterienspecies, auch wenn sie agglutinirt wird, dem heterologen Serum keine nennenswerthen Mengen an Gesammtagglutinin, dessen Titer daher nach Abcentrifugiren einer solchen heterologen Species fast unverändert bleibt. Dagegen entzieht, besonders bei Anwendung concentrirterer Verdünnungen, die homologe, wenn auch schwer agglutinirbare Species, grosse Mengen des Gesammtagglutinins, so dass nach Abcentrifugiren der Titer des Serums ungemein stark herabgesetzt ist. Auf diese Weise gelingt es demnach auch in diesen, allerdings praktisch seltenen Fällen, in welchen z. B. eine Bakterienart, welche alle sonstigen Charakteristica des Typhusbacillus besitzt, aber in Folge ihrer schweren Agglutinabilität zu Zweifeln gegen-

über manchen Coliarten Anlass geben kann, die specifische Diagnose mittels des agglutinirenden Serums zu stellen.

Aus alledem ersehen wir indessen, dass das Agglutinationsphänomen ein sehr complicirter Vorgang ist, der, um einwandsfreie Resultate zu geben, sachverständige Ausführung unter genauer Kenntniss der möglichen Fehlerquellen erfordert. Alter der Cultur, Alkalescens des Nährbodens, auf welchem die zu prüfenden Bakterien gewachsen sind, Alter des Serums wegen der Agglutinoidbildung, Höhe des Serums, Art der zur Verdünnung des Serums gewählten Flüssigkeit, verschiedene Agglutinabilität der Bakterien, Grad der Serumverdünnung und andere Punkte mehr haben, wie wir im Verlaufe dieser Arbeit sahen, eine grosse Wichtigkeit, so dass die Agglutination wohl in den Händen eines erfahrenen Bakteriologen eine zuverlässige Identificirungsmethode ist, bei mangelnder Erfahrung auf diesem Gebiete aber allerdings sehr leicht zu Fehlschlüssen führen kann.

[Aus dem Institut für Infectionskrankheiten in Berlin.]
(Director: Geh. Med.-Rath Prof. Dr. R. Koch.)

Weitere Versuche[1] mit dem Ozon als Wassersterilisationsmittel im Wiesbadener Ozonwasserwerk.

Von

Prof. **Proskauer** und Stabsarzt Dr. **Schüder**.

Am Schlusse unserer Arbeit „Ueber die Abtödtung pathogener Bakterien im Wasser mittels Ozon"[2] hatten wir die Mittheilung weiterer Untersuchungen mit dem Ozon als Wassersterilisirungsmittel, die wir in Uebereinstimmung mit der Firma Siemens & Halske in Wiesbaden auszuführen beabsichtigten, in Aussicht gestellt. Anfang Juli d. J. wurde uns von der genannten Firma die Gelegenheit geboten, diese Absicht zu verwirklichen. Hierfür und ebenso für die Bereitwilligkeit, mit der dieselbe uns die Martinikenfelder Versuchsanlage s. Z. zur Verfügung gestellt hat, sowie für die bei allen unseren Versuchen uns gewährte Unterstützung sind wir der Firma Siemens & Halske zu besonderem Danke verpflichtet.

Der Beschreibung unserer Versuche stellen wir einige technische Daten über das Wiesbadener Ozonwasserwerk voran[3], welche uns die Firma Siemens & Halske zur Verfügung gestellt hat.

„Das Ozonwasserwerk in Schierstein am Rhein, das von der Firma Siemens & Halske im Auftrage der Stadt Wiesbaden ausgeführt wurde,

---

[1] *Diese Zeitschrift.* Bd. XLI. S. 227.

[2] *Ebenda.* Bd. XLI. S. 243.

[3] Die genaue Beschreibung der Anlage ist von der Firma Siemens & Halske, A.-G. durch G. Erlwein vor Kurzem in Bunte's *Journal f. Gasbeleuchtung u. s. w.* 1902, Nr. 40 und im *Technischen Gemeindeblatt* 1902, Nr. 15 veröffentlicht worden.

ist für eine stündliche Leistung von 250 ^{cbm} Wasser eingerichtet. Das in der Anlage zu behandelnde Wasser wird aus zwei mit A und B bezeichneten Reihen, längs eines todten Armes des Rheines bei Schierstein liegenden Brunnen entnommen. Zu Zeiten grossen Wasserverbrauchs soll die Anlage voll, also mit einer Stundenleistung von 250 ^{cbm}, für gewöhnlich jedoch nur mit 125 ^{cbm} gehen, so dass in diesem Falle eine Reserve von 125 ^{cbm} (100 Prozent) vorhanden wäre.

Die Ozonanlage, die in einem Fachwerkbau von 38 ^{m} Länge, 13 ^{m} Breite und 8 ^{m} Höhe untergebracht ist, besteht aus drei durch Wände getrennten Theilen:

1. der Maschinenhalle,
2. dem Ozonapparatenraum,
3. dem Raum mit den Sterilisationsthürmen.

In dem Maschinenraum befinden sich zwei 60-pferdige Wolf'sche Locomobilen, 2 Gleich- und 2 Wechselstrommaschinen, 2 Centrifugalpumpen mit Elektromotorbetrieb, 2 Bläser für die Luft der Ozonapparate.

Der Ozonapparatenraum enthält zu ebener Erde zwei durch einen breiten Gang getrennte Gruppen von gusseisernen, kastenförmigen Ozonapparaten zu je 24 Stück, in vier Horizontalreihen zu je 6 Stück etagenförmig über einander stehend. Im ersten Stock über den Apparaten befinden sich 6 Transformatoren, von denen je einer auf je 8 Ozonapparate einer Gruppe arbeitet.

Im Sterilisationsraum stehen in zwei ebenfalls durch breiteren Gang getrennten, von einander unabhängigen Reihen, zu 4 Stück angeordnet, 8 Sterilisationsthürme von 4 ^{m} Höhe mit ca. 2 ^{m} hoher Steinfüllung von taubeneigrossem Kies. Jeder dieser Vollthürme besteht wieder aus vier durch Mauerwerk getrennten Schächten. Durch jeden Vollthurm zu vier Carrées fliessen 40 ^{cbm} Wasser pro Stunde, während gleichzeitig im Gegenstrom ca. 80 ^{cbm} Ozonluft mit schwachem Ueberdruck durchstreichen.

Die ganze Anlage besteht aus zwei selbständig von einander arbeitenden Hälften, sowohl was Dampfmaschinen, Pumpen, Bläser, als Ozonapparate und Thurmreihen anlangt und ist ausserdem noch derart angeordnet, dass die einzelnen Maschinensätze der einen Hälfte leicht gegen die der anderen ausgewechselt werden können, und dass der Strom der Dynamos der einen Hälfte durch einfaches Umlegen eines Schalthebels am Schaltbrett in die Strombahnen der anderen, die unter gewöhnlichen Betriebsverhältnissen als Reserve gedacht ist, geleitet werden kann. Ebenso können die Ozonluft-Hauptleitungen der Sterilisationsthürme auf einander umgeschaltet werden.

Gegen die Betriebsstörungen, die bei der Ozon-Wasserreinigungsmethode in Frage kommen können, nämlich das Ausbleiben von Strom in der Haupt- oder einer der Untergruppen der Ozonapparate oder das Aufhören der Gebläseluft durch Fehler am Bläser, sind Vorkehrungen getroffen, die in eintretenden Fällen ein automatisches Verschliessen des Wasserzuflussventils an den Sterilisationsthürmen bewirken. Es kann daher kein Wasser, welches nicht der sterilisirenden Ozonwirkung ausgesetzt war, in die Hochdruckleitung gelangen.

Was den Kraftverbrauch anlangt, so geht jede Hälfte, entsprechend 125 ^{cbm} Wasserleistung pro Stunde, mit ca. 50 Pferdekräften, wobei ca. 27 Pferdestärken auf den Betrieb der Ozonapparate und das Uebrige auf das Ansaugen (6 ^{m}) und Heben (12 ^{m}) des Wassers (im Ganzen 18 ^{m} Hebehöhe), Gebläse und Licht kommen.“

Was das Füllmaterial der Sterilisationsthürme anlangt, so entspricht dasselbe dem von uns bei den Versuchen in der Martinikenfelder-Anlage als zweckentsprechend herausgefundenen.

Das Wasser, welches in dieser Anlage der Sterilisation unterworfen werden soll, stammt aus den Flachbrunnen, welche in der Eingangs erwähnten Weise in unmittelbarer Nähe des Rheins liegen. Die Brunnen befinden sich innerhalb des Ueberschwemmungsgebietes des Rheins und sind, namentlich bei eintretendem Hochwasser, gegen verunreinigende Zuflüsse nicht genügend geschützt. Jedenfalls ist das zu ozonisirende Wasser nicht von vornherein hygienisch einwandsfrei, sondern in dieser Beziehung dem Oberflächenwasser gleich zu erachten.

Die chemische Untersuchung des Mischwassers aus beiden Brunnenreihen, welches zur Zeit unserer Versuche zur Anwendung gelangte, ergab eine Oxydirbarkeit, entsprechend 6·7 ^{mg} Kaliumpermanganat- oder 1·7 ^{mg} Sauerstoffverbrauch pro Liter. Sie war also eine viel geringere, als diejenige des bei unseren Versuchen in der Martinikenfelder-Anlage benutzten Mischwassers (Spree- mit Charlottenburger Leitungswasser), welches einen Verbrauch von 4·6 bis 8·08 ^{mg} Sauerstoff erforderte.

Bevor wir unsere Versuche begannen, hatte bereits die Firma Siemens & Halske eine Reihe von bakteriologischen Untersuchungen ausgeführt, die sich auf den Keimgehalt des Wassers vor und nach der Ozonisirung erstreckten. Dabei gelangte aber nur Wasser aus der Brunnenreihe B zur Ozonisirung und Untersuchung. Nachstehend geben wir die durch diese Untersuchungen erhaltenen Resultate, welche uns von der Firma bereitwilligst zur Verfügung gestellt wurden, wieder:

„Die nachfolgenden Tabellen enthalten die täglichen Durchschnittsresultate zahlreicher, zu verschiedenen Tageszeiten genommener Proben.

Tabelle I.

Datum	Keimzahl pro 1 ccm Wasser bis zum fünften Tage gezählt				Mittlere Ozon-concentration, d. h. Gramm Ozon pro Cubikm. Luft	Vom Wasser absorbirtes Ozon, in Grammen pro Cubikm. Wasser			Nähere Bezeichnung der Thürme	Bemerkungen
	Rohwasser	Ozon I	Ozon II	Ozon III		Ozon I	Ozon II	Ozon III		
24. Juni	298	3	2	15	2·3	0·5	0·2	0	I	
25. „	682	11	8	12	2	0·6	0·25	0·06	II	
26. „	290	2	1	4	1·8	0·5	0·24	0·04	III	
27. „	250	2	3	3	2	0·55	0·25	0·05	IV	
28. „	300	3	2	5	1·4	0·34	0·15	0	V	
30. „	800	2	2	2	1·7	0·4	0·24	0·01	VI	
1. Juli	240	0	7	9	1·6	0·36	0·16	0·02	VII	
2. „	68	2	3	18	1·8	0·31	0·15	0	VIII	
3. „	3800	2	3	4	1·7	0·34	0·15	0	VII	Tag- und Nachtbetrieb
4. „	2020	1	5	8	1·7	0·4	0·15	0·01	VI	
5. „	1500	1	3	2	1·8	0·4	0·2	0·06	V	
7. „	7000	1	3	2	1·7	0·27	0·11	0	IV	

Ozon I: Probe aus dem unter dem Thurm befindlichen Bassin entnommen.

Ozon II: Probe aus einem Hahn der 75 m entfernten Druckleitung hinter Sammelbassin und Netzpumpe entnommen.

Ozon III: Probe nach 75 m Rohrnetzdurchlauf aus einem Wasserhahn der Leitung entnommen.

Die Rohwasserproben wurden aus den über den betreffenden Thürmen befindlichen Bassins entnommen.

Wegen des verhältnissmässig geringen Keimgehaltes des Rohwassers wurden an drei Tagen Versuche mit künstlich angereichertem Wasser ausgeführt. Zur Verwendung kamen die auf Gelatineplatten gewachsenen Colonieen des Rohwassers. Dieselben wurden unter Zusatz von geschmolzener Nährgelatine in Wasser aufgeschwemmt und jedes Mal 48 Stunden lang bei einer Temperatur von ca. 30° C. dem Wachsthum überlassen. Diese Anreicherung wurde mit dem Rohwasser in einer Giesskanne sorgfältig gemischt und zu dem Versuch unter kräftigem Umrühren dem im oberen Thurmbassin befindlichen Rohwasser zugesetzt. Es wurden dann während der ganzen Durchlaufszeit vom Roh- und ozonisirten Wasser fortlaufende Proben entnommen, deren Ergebniss in Durchschnittsresultaten Folgendes war:

Tabelle II.

Datum	Keime pro 1 ccm Wasser bis zum 5. Tage gezählt		Mittlere O_3-Concentration g O_3 im cbm Luft	Nähere Bezeichnung der Thürme	Bemerkungen
	Rohwasser	Ozon			
28. Juni	39 000	8	1·4	IV	—
30. „	26 000	12	1·7	V	—
2. Juli	55 000	5	1·6	VI	—

Die ozonisirten Proben wurden in diesem Falle nur dem unter dem Thurm befindlichen Bassin entnommen, da nur immer z. Z. ein Thurmbassin geimpft wurde und das aus demselben abfliessende Wasser sofort mit dem aus den anderen Thürmen kommenden Wasser stark verdünnt wurde. Die durchschnittliche Temperatur des Roh-, sowie ozonisirten Wassers betrug 10° C.“

Die vorstehenden, den Untersuchungen von Siemens & Halske entnommenen Zahlen lassen einerseits erkennen, dass der Keimgehalt des zu ozonisirenden Wassers unmittelbar vor seiner Berührung mit Ozon ein verhältnissmässig hoher genannt werden muss, wenn man in Betracht zieht, dass es sich um ein Wasser aus Brunnen handelt, aus welchen fortgesetzt grosse Wassermengen für den Betrieb des Werkes gepumpt worden sind. Andererseits zeigen sie, dass die Menge der nach dem Ozonisiren im Wasser verbliebenen Keime eine ganz minimale war.

Diese Resultate fanden wir bei einer in gleicher Weise vorgenommenen Keimzählung bestätigt.

Im Uebrigen gaben wir bei unseren Versuchen der Feststellung, ob das Ozon in der Schiersteiner Anlage Mikroorganismen bestimmter Art zu vernichten vermag, den Vorzug vor der bisher

zur Controle der Wasserreinigung ausnahmslos angewandten Methode der Ermittelung der entwickelungsfähig gebliebenen Keime ihrer Zahl nach ohne Rücksicht auf ihre Art, aus Gründen, die wir in unserer Abhandlung über die Martinikenfelder-Anlage bereits angeführt hatten.[1]

Hierbei war von selbst die Verwendung von pathogenen Keimen, welche für die Wasserversorgung als die wichtigsten in Betracht kommen, und welche wir in der Martinikenfelder Versuchsanlage in ausgedehntem Maasse benutzt haben, ausgeschlossen. Wir konnten in Schierstein nur Bakterienarten wählen, welche unschädlich sind, aber nach den vorliegenden Erfahrungen in ihrer Art und Widerstandsfähigkeit den Typhus- und Ruhrbacillen, bezw. den Choleravibrionen möglichst nahe stehen. Deshalb verwandten wir hier zwei Coliarten und drei Indol, sowie Nitrit bildende, daher die „Cholerarothreaktion" gebende Wasservibrionen.

Wir haben die im Betriebe befindliche Reihe der Ozonisationsthürme, welche dort die Nummern V bis VIII tragen, für unsere Versuche verwandt. Diese Thürme bilden die eine Hälfte der Anlage, welche beständig dem Betriebe dienen soll, wogegen die andere, von uns nicht geprüfte Hälfte, bestehend ebenfalls aus vier völlig gleichen Thürmen (I bis IV), wie schon erwähnt, als Reserve behandelt werden soll.

Es wurde jeder einzelne Thurm der Reihe V bis VIII zunächst für sich und dann zusammen drei Thürme (V bis VII) auf ihre Wirksamkeit geprüft. Wir konnten uns auf die Prüfung der von uns ausgewählten und bereits im Betriebe befindlichen Ozonisationsthürme beschränken, weil es nicht in unserer Aufgabe lag, die der Stadt Wiesbaden angehörende Anlage in Schierstein als solche und jeden einzelnen ihrer Ozonisationsthürme zu untersuchen, sondern weil uns in Fortsetzung unserer Versuche in Martinikenfelde nur daran gelegen war, eine für die praktischen Zwecke der Wasserversorgung errichtete Ozonanlage auf ihr Verhalten zu bestimmten, in das Wasser eingesäten Bakterienarten zu studiren.

Zum Nachweis der nach dem Ozonisiren etwa noch am Leben gebliebenen Keime wurden bei jedem Versuch Proben von mindestens 20 Liter Wasser aus einem Thurme geschöpft und nach folgenden Grundsätzen[2] weiter verarbeitet.

Da die eingesäten Bakterien verschiedener Art bei der Ozonisation des Wassers möglicher Weise in ihrer Entwickelungsfähigkeit geschwächt,

---

[1] A. a. O. S. 242.

[2] Siehe auch Schüder, *Diese Zeitschrift.* Bd. XXXIX. S. 379ff.

oder ihrer Zahl nach so vermindert sein konnten, dass ihr Auffinden im ozonisirten Wasser mit Schwierigkeiten hätte verknüpft sein können, so wurde vor Anwendung des sonst üblichen Plattenverfahrens die entnommene Gesammtprobe in eine für die Entwickelung und reichliche Vermehrung dieser Bakterien besonders günstige Nährflüssigkeit umgewandelt. Dieses Verfahren hat ausserdem den grossen Vortheil, dass man im Stande ist, die Gesammtmenge des entnommenen Wassers bis auf jeden einzelnen, noch entwickelungsfähig gebliebenen Keim zu untersuchen, während bei ausschliesslicher Anwendung des Plattenverfahrens immer nur wenige Cubikcentimeter von den betreffenden Wasserproben zur Untersuchung gelangen können.

Dieses, im Folgenden kurzweg als „Anreicherung" bezeichnete Verfahren wurde so ausgeführt, dass wir die entnommenen grossen Proben durch Zusatz von einer vorräthig gehaltenen sterilisirten und concentrirten Lösung von Witte'schem Pepton und Kochsalz in eine ca. 1 procent. Pepton-Kochsalzlösung verwandelten und 24 Stunden bei 37° beliessen.

Nach dieser Zeit wurden zum Nachweis der etwa im ozonisirten Wasser noch entwickelungsfähig gebliebenen Colibakterien, welche nunmehr eine enorme Vermehrung erfahren haben mussten, Proben mittels des Plattenverfahrens weiter untersucht. Wir wandten im vorliegenden Falle für diesen Zweck wieder die v. Drigalski-Conradi'schen Platten[1] an, auf welchen die Colibacillen Säure bilden und deshalb auf dem blauen Nährboden als intensiv und gleichmässig rothgefärbte Colonieen sofort sichtbar und kenntlich waren. Die von uns zur Infection des Wassers benutzten Colibakterien zeigten dieses Verhalten, wovon wir uns vorher überzeugt hatten. So war das Wiederauffinden der in das Wasser von uns eingesäten bezw. der im Rohwasser etwa bereits vorhandenen gleichartigen Keime auf den Platten mit Schwierigkeiten nicht verbunden. Ausserdem erlaubten die in so grosser Menge von uns entnommenen Proben nach ihrer Anreicherung noch einen zweiten Weg zum Nachweis in ihnen vorhandener lebensfähiger Colibacillen einzuschlagen. Die letzteren haben die Eigenschaft, in peptonhaltigen Nährböden Indol zu bilden, dessen Gegenwart sich nach Zusatz von sehr verdünnter Nitritlösung und reiner Schwefelsäure durch Rothfärbung (Entstehung von Nitrosoindol) zu erkennen giebt.

Die Abspaltung von Indol in peptonhaltigen Nährböden kommt ausser den Colibacillen zwar noch einer grossen Anzahl anderer Bakterien zu, so dass der Nachweis von Indol in unseren angereicherten Wasserproben nicht ohne Weiteres als ein Beweis für die Anwesenheit von Colibacillen,

[1] *Diese Zeitschrift.* Bd. XXXIX. S. 283 ff.

welche nach dem Ozonisiren entwickelungsfähig geblieben waren, gelten darf. Umgekehrt aber kann man aus dem Ausbleiben der Nitrosoindolreaction auf gleichzeitigen Zusatz von Nitritlösung und Schwefelsäure zu den angereicherten Wasserproben auf die Abwesenheit von Indol bildenden Bakterien, daher auch von Colibacillen schliessen.

Wie wir uns vorher überzeugt hatten, bildeten die von uns zur Infection des Wassers benutzten Colibakterien in Peptonkochsalzlösung von der Concentration, welche unsere angereicherten Proben besassen, Indol. —

Zum Nachweis der in das Rohwasser eingesäten und nach der Ozonisirung etwa entwickelungsfähig gebliebenen Wasservibrionen nahmen wir ebenfalls die gleiche Anreicherung vor, wie bei der Verwendung von Colibakterien.

Da diese Vibrionen, im Gegensatz zu den letzteren und anderen Indol bildenden Bakterien, die Fähigkeit haben, sowohl Indol, als auch zugleich aus vorhandenen Nitraten Nitrit zu erzeugen, so tritt in den Anreicherungen auf Zusatz von chemisch reinen Mineralsäuren sofort die Bildung von Nitrosoindol, also Rothfärbung („Rothreaction"), ein. Um sicher zu sein, in der zur Anreicherung benutzten, concentrirten Peptonlösung stets zugleich die zur Bildung von Nitriten erforderlichen Mengen von Nitrat zu haben, wurde dieser Stammlösung eine geringe Menge (0·1 Procent) Salpeter (Kaliumnitrat) zugesetzt.

Das Nichteintreten der Rothreaction auf Zusatz reiner (nitritfreier) Säure gestattet den Schluss, dass in den angereicherten Wasserproben weder die von uns eingesäten, noch gleichartige im Rohwasser etwa schon vorhanden gewesene Bakterienarten nach der Ozonisation übrig geblieben waren.

Andererseits musste beim Eintreten der Rothreaction (vergl. Versuch 5 vom 16. VII.) von uns durch das Plattenverfahren daraufhin untersucht werden, ob dieselbe in der That von den Vibrionen, welche das Ozonisiren überstanden hatten, herrührte oder nicht. Es wäre nämlich denkbar, dass die zur Infection des Wassers benutzten oder schon vorher im Rohwasser vorhandenen, die Rothreaction liefernden Bakterien zwar abgetödtet waren, dass aber verschiedene andere, einerseits Indol bildende, andererseits Nitrat zu Nitrit reducirende Bakterienarten gleichzeitig im ozonisirten Wasser am Leben geblieben waren. In diesem Falle würden die beiderseitigen Stoffwechselproducte sich an dem Zustandekommen der Rothreaction auf Zusatz von Säure gemeinsam betheiligen und die Gegenwart von entwickelungsfähig gebliebenen Vibrionen der eingesäten, gleichzeitig Indol und Nitrit bildenden Art vorzutäuschen im Stande sein. Es wurde daher stets, wie wir dies

auch früher bereits gemacht hatten, von jeder einzelnen angereicherten grossen Probe vor der Prüfung auf die Rothreaction ein Quantum in kleinere sterile Kölbchen abgefüllt, um es als Material für die weiteren Untersuchungen (Plattenverfahren u. s. w.) zu verwenden (vergl. z. B. Versuch 5).

Zu den Versuchen dienten aus 24 Stunden alten Agarculturen hergestellte Aufschwemmungen im Wasser, die einfache Papierfilter passirt hatten. Diese Filtration fand statt, weil das zur Ozonisirung gelangende Wasser vorher durch das Passiren des Bodens ebenfalls eine Filtration erfährt.

Die Infection erfolgte in der Weise, dass die filtrirte Bakterienaufschwemmung zunächst in einer ca. 10 Liter fassenden Giesskanne vertheilt wurde. Bei den Versuchen 1 bis 4, bei welchen wir nur mit einem Sterilisationsthurm arbeiteten, wurde der Inhalt der Giesskanne in der bei Beschreibung der einzelnen Versuche selbst angegebenen Weise dem zu ozonisirenden Wasser beigemischt. Wurden drei Thürme zu gleicher Zeit benutzt, wie beim Versuch 5 u. 6, so geschah die Infection bereits im Hauptzuflussrohr für das Rohwasser und zwar durch ein in der Seitenwand desselben angebrachtes Hahnrohr. Mit letzterem war der Auslauf der Giesskanne durch einen langen Gummischlauch verbunden worden, so dass man durch die erhöhte Stellung der Giesskanne und den dadurch erzeugten Ueberdruck den Eintritt des Inhaltes der letzteren in das Hauptzuflussrohr herbeiführen und auch zugleich reguliren konnte. Unmittelbar oberhalb dieser Stelle befand sich ein Drosselventil, welches das inficirte Wasser passiren musste, wobei eine recht gleichmässige Vertheilung der eingesäten Bakterien im zufliessenden Wasser erzielt wurde.

Die Entleerung des inficirten Inhaltes der Giesskanne vertheilte sich über einen Zeitraum von 8 Minuten; nur beim ersten Versuch dauerte die Entleerung der Giesskanne 2 Minuten. 4 Minuten nach begonnener Infection des Rohwassers wurde mit der Entnahme der Proben des ozonisirten Wassers begonnen. Die Zeit von 4 Minuten braucht nämlich das Wasser, um die Ozonisationsthürme zu passiren, wie vorher genau berechnet worden war. Die Probeentnahme wurde demzufolge auch 8 Minuten lang fortgesetzt. Ungefähr alle 25 Secunden wurde 1 Liter aus dem am Fusse des Thurmes befindlichen Abflusscanal für das ozonisirte Wasser in grössere sterilisirte Sammelgefässe geschöpft.

Beschreibung der einzelnen Versuche.

1. Versuch am 12. Juli 1902 mit Thurm V.

Die Infection des Wassers geschah mit einer Coliart, von welcher eine Cultur in Wasser aufgeschwemmt und durch Papier filtrirt war; diese Aufschwemmung wurde dann in einer Giesskanne in 10 Liter Wasser vertheilt

und dem über dem Ozonisirungsthurm befindlichen Bassin so zugesetzt, dass der Inhalt der Giesskanne in 2 Minuten entleert war. Da die Zulaufsgeschwindigkeit des Wassers in den Thurm in 8 Minuten 6·7 cbm betrug, so wurde obige Culturaufschwemmung auf diese Weise in $\frac{6 \cdot 7 \times 2}{8} = 1 \cdot 68$ cbm Wasser vertheilt. Nach Zählungen, welche wir früher gelegentlich ähnlicher Untersuchungen angestellt hatten, würden durch diese Art der Infection dem Wasser fast 600000 Keime pro Cubikcentimeter zugeführt sein.

Die Ozonconcentration betrug 1·6 grm Ozon pro Cubikmeter Luft; es gingen 88 cbm Luft pro Stunde durch den Thurm hindurch.

Zur Entnahme gelangten 20 Liter Wasser innerhalb 8 Minuten; ausserdem wurde zum Vergleich vor der Infection eine Probe von 10 Liter ozonisirten, aber vorher nicht mit Coli inficirten Wassers aus dem gleichen Abflusscanal hinter dem Thurme geschöpft und wie die eben erwähnten 20 Liter Wasser weiter behandelt.

Die Proben wurden mit steriler concentrirter Pepton-Kochsalzlösung versetzt und 24 Stunden lang im Brütschrank bei 37° gelassen; nach der so herbeigeführten Anreicherung wurden von den Proben v. Drigalski-Conradi'sche Platten angelegt. Es wuchsen auf denselben nur ganz vereinzelte, rothe (d. h. säurebildende) Colonieen, die sich aber schon durch die Form und das Aussehen, sowie durch die schwache Säurebildung, die nur im Centrum der Colonieen stattgefunden hatte, von vorneherein von den Colonieen unterschieden, welche die von uns zur Infection benutzten Bakterien auf dem gleichen Nährboden bilden. Die weitere Prüfung der Colonieen bestätigte die Annahme, dass es sich hier nicht um die von uns eingesäten Keime handelte.

Ausserdem wurden die Proben nach der Anreicherung und nach der Entnahme des Materials für die Platten auch noch durch Zusatz von Nitritlösung und Schwefelsäure auf Indol untersucht; es trat die für das Nitrosoindol charakteristische Rothfärbung aber nicht ein, ein Beweis dafür, dass Indolbildner nicht vorhanden waren. Wie aber erwähnt, erzeugt die von uns zur Infection des Wassers benutzte Bakterienart Indol in deutlich nachweisbarer Menge.

Es muss daher nach obigen Resultaten auf die Vernichtung der eingesäten Keimart und etwa bereits vorher im Wasser vorhanden gewesener, gleichartiger Keime durch das Ozon geschlossen werden.

2. Versuch am 14. Juli 1902 mit Thurm VI.

Zur Infection diente die gleiche Bakterienart wie beim ersten Versuch. Die Art der Infection wurde dahin abgeändert, dass eine filtrirte Aufschwemmung von einer Agarcultur zunächst wieder in 10 Liter Wasser vertheilt und diese Menge aus einer sterilisirten Giesskanne mittels feiner Brause dem über dem Ozonisationsthurm befindlichen Bassin zugesetzt wurde. Die Infection erstreckte sich hier aber über einen Zeitraum von 8 Minuten. Dadurch erreichten wir, dass sich die Aufschwemmung statt in 1·68 in 6·7 cbm Wasser vertheilt befand. Der Gehalt von 1 ccm inficirten Wassers an den verwendeten Keimen musste mithin nur $^1/_4$ wie beim Versuch 1, immerhin über 100000 im Cubikcentimeter, betragen.

Ozonconcentration: 1·8 ^{grm} pro Cubikmeter Luft; es gingen in der Stunde wieder 88 ^{cbm} Luft durch den Thurm.

Entnommen wurden 25 Liter von dem ozonisirten Wasser im Verlauf von 8 Minuten.

Anreicherung und Plattenverfahren wie beim 1. Versuch.

Es wurden auf den Platten weder Säurebildner von der eingesäten Art, noch anderer Art beobachtet. Auch die Reaction auf Indol mittels Nitrit- und Schwefelsäurezusatz fiel negativ aus. Mithin wurden die eingesäten Bakterien nicht wiedergefunden.

3. Versuch am 15. Juli 1902 mit Thurm VII.

Angewandt die gleiche Bakterienart, wie beim 1. und 2. Versuch, nur zwei verschiedene Stämme derselben. Der Infectionsmodus war derselbe wie beim vorhergehenden Versuch.

Die Ozonconcentration betrug hier nur 0·9 ^{grm} pro Cubikmeter Luft; es gingen 88 ^{cbm} Luft durch den Thurm.

Entnommen wurden 20 Liter ozonisirten Wassers, die, wie vorhin angegeben, weiter untersucht wurden.

Auf den ausgestrichenen Platten kamen keine säurebildenden (rothgefärbte) Colonieen zur Entwickelung.

Die nach der Anreicherung angestellte Reaction auf Indol mit Nitrit und Schwefelsäure fiel bei diesem Versuche positiv aus. Es waren also im ozonisirten Wasser Bakterien vorhanden, welche aus Pepton Indol abgespalten hatten, eine Eigenschaft, die, wie schon gesagt, sehr zahlreichen Bakterienarten und namentlich solchen zukommt, welche Fäulnisserreger sind. Die von uns bei dem Versuche benutzte Bakterienart gehört zwar auch zu den Indolbildnern, besitzt aber die Eigenschaft, auf den v. Drigalski-Conradischen Platten stark Säure zu erzeugen, d. h. in gleichmässig roth gefärbten Colonieen zu wachsen, was die im ozonisirten Wasser noch vorhandenen Indolbildner also nicht gethan hatten.

Von den eingesäten Colistämmen waren mithin im ozonisirten Wasser keine Keime mehr nachzuweisen.

4. Versuch am 15. Juli 1902 mit Thurm VII.

Dieser Versuch stellt eine Wiederholung des Versuchs 3 vor und wurde deshalb angestellt, weil beim vorigen Versuche die Ozonconcentration eine sehr geringe (0·9 ^{grm} pro Cubikmeter Luft) war.

Die Versuchsbedingungen waren daher bis auf die Ozonconcentration die gleichen; letztere betrug hier 1·79 ^{grm} pro Cubikmeter Luft.

Die Entnahme geschah in gleicher Weise und Menge wie beim Vers. 3.

Auf den v. Drigalski-Conradi'schen Platten waren nach der Anreicherung keine säurebildenden Bakterien zur Entwickelung gelangt; auch blieb im Rest der angereicherten Proben die Indolreaction aus.

5. Versuch am 16. Juli 1902 mit den Thürmen V, VI und VII zu gleicher Zeit.

Es wurde ein Gemisch von drei, auf Zusatz von Säure die Nitrosoindolreaction (Rothreaction) liefernden Stämmen von Wasservibrionen angewandt.

Die Infection des Wassers in den drei benützten Thürmen erfolgte in der Eingangs geschilderten Weise, indem die filtrirte Aufschwemmung der Vibrionenculturen dem Rohwasser in dem Hauptzuflussrohr für die Thürme zugemischt wurde.

Die Ozonconcentration betrug 1·6 ^{grm} pro Cubikmeter Luft; es gingen 88 ^{cbm} Luft pro Stunde durch jeden Thurm.

Die Wassermenge, die die Thürme passirte, betrug 40 ^{cbm} pro Stunde und Thurm. Entnommen wurden hinter dem Thurm

V	insgesammt	. . . .	20 Liter
VI	„	. . . .	15 „
VII	„	. . . .	20 „
		Im Ganzen	55 Liter ozonisirtes Wasser.

Es folgte Anreicherung mit Nitrat enthaltender Peptonlösung. Die Proben wurden dieses Mal nicht in das uns zur Verfügung gestellte Fresenius'sche Laboratorium gebracht, sondern sie wurden im Wasserwerk über einem zum Temperiren der Ozonerzeuger bestimmten Wasserbehälter, der warmes Wasser enthielt, mit Wattestopfen verschlossen 24 Stunden lang aufgestellt. Die Temperatur betrug hier constant 33 ° C.

Vor der Anstellung der Rothreaction wurden Proben von den angereicherten Flüssigkeiten in kleine sterilisirte Kölbchen abgegossen, um damit weitere Prüfungen anstellen zu können.

Auf Zusatz von Schwefelsäure entstand nur in den aus den Thürmen V und VI stammenden Proben eine Rothfärbung. In der aus Thurm VII herrührenden Probe, welche die Rothreaction auf Zusatz von Säure nicht ergeben hatte, liess sich auch auf Hinzufügen von Nitritlösung die Gegenwart von Indol nicht feststellen.

Die weiteren Prüfungen darauf, ob die in den erstgenannten Proben aus Thurm V und VI entstandene „Rothreaction“ auf die eingesäten Wasservibrionen zurückzuführen sei, ergab, dass dies nicht der Fall war. Es war zwar durch die bei der Anreicherung zur Entwickelung gelangten Keime Indol gebildet worden. Die mitanwesende salpetrige Säure aber, welche auf Zusatz von Schwefelsäure die „Rothreaction“ veranlasst hatte, stammte zum grössten Theil aus der Luft des Raumes, in welchem die Flaschen zur Anreicherung aufbewahrt waren, und welcher sich in unmittelbarer Nähe der Ozonerzeuger befand. Die Anwesenheit von Nitriten in der Luft wurde nachträglich durch einen directen Versuch nachgewiesen. Ausserdem ergab die Prüfung der benutzten Schwefelsäure, dass dieselbe, wenn auch in sehr geringem Grade, nitrithaltig gewesen war.

Culturversuche mit den aus den Proben des Thurmes V und VI abgefüllten kleineren Proben ergaben die Abwesenheit von Bakterien, welche — wie die eingesäten — Indol und zugleich Nitrit bildeten, jedoch die Anwesenheit von solchen, die nur Indol erzeugten. Auf Zusatz von reiner Säure (reine Schwefelsäure, Salzsäure, Essigsäure) zu diesen Culturen trat nämlich die „Rothreaction“ erst ein, wenn nachher auch noch Nitrit zugesetzt wurde.

Es waren somit die eingesäten „Rothbildner" im ozonisirten Wasser nicht nachzuweisen, wohl aber, wie schon bei früheren Versuchen, Indolbildner, welche Anfangs mit der aus der Luft und auch aus der Schwefelsäure stammenden salpetrigen Säure die Gegenwart von nicht abgetödteten Rothbildnern vorgetäuscht hatten.

6. Versuch vom 17. Juli 1902 mit den Thürmen V, VI, VII.

Infection des Rohwassers wie beim Versuch 5.

Ozonconcentration 1·4 ^{grm} pro Cubikmeter Luft; Luft- und Wasserdurchtritt durch die Thürme wie beim Versuch 5.

Die entnommenen Proben betrugen insgesammt 40 Liter. Nach den beim vorigen Versuch gemachten Erfahrungen wurden die Proben nicht in der Anlage selbst zur Anreicherung aufgestellt, sondern wie bei den ersten Versuchen im Laboratorium von Fresenius.

Nach Abfüllung kleinerer Mengen von den angereicherten Flüssigkeiten behufs weiterer Untersuchung wurde auf die gleichzeitige Anwesenheit von Indol und Nitrit durch Zusatz reiner Säure geprüft. Dieses Mal blieb die Rothreaction bei sämmtlichen Proben aus. Auf Zusatz von Nitrit und Säure trat nur in einer Probe die Nitrosoindolfärbung ein. Hier waren also nur Indol, aber keine Indol und zugleich Nitrit erzeugenden Bakterien vorhanden.

Die eingesäten Vibrionenstämme müssen demnach als abgetödtet angesehen werden.

Unsere Versuche mit dem Wiesbadener Ozonwasserwerk in Schierstein am Rhein, welches für die Wassersterilisirung im Grossen bestimmt ist, finden sich somit mit den von uns in der Martinikenfelder Versuchsanlage erhaltenen Resultaten in voller Uebereinstimmung. In beiden Fällen hat sich nämlich gezeigt, dass selbst bei einem absichtlich von uns so gesteigerten Keimgehalt, wie er in der Praxis wohl in seltenen Fällen — in Schierstein z. B. durch Ueberschwemmung des Brunnengebietes durch den Rhein — vorkommen könnte, die Abtödtung der für die Trinkwasserversorgung ausschlaggebenden Keime sicher eintritt.

Unsere Versuche bestätigen ferner die schon von Ohlmüller und Prall, sowie von Erlwein hervorgehobene Thatsache, dass die im Wasser enthaltene Menge der oxydirbaren Stoffe für die Vernichtung von Bakterien im Wasser durch Ozon zu berücksichtigen ist, denn wir haben mit den im Wiesbadener Ozonwasserwerk zur Anwendung gelangten Ozonmengen von 0·9 bis 1·8 ^{grm} pro Cubikmeter Luft im Allgemeinen die gleichen Ergebnisse erzielt, wie bei den Versuchen in der Martinikenfelder Anlage, wo die Ozonconcentration zwischen 3·4 bis 4 ^{grm} pro Cubikmeter Luft betrug. In Martinikenfelde gingen pro Stunde 7·5 ^{cbm} Wasser und 25 ^{cbm} ozonisirte

Luft durch den Sterilisationsthurm, d. h. auf 1 ^{cbm} Wasser entfielen hier 3·3 ^{cbm} ozonisirte Luft von eben genannter Ozon-Concentration, wogegen bei der Wiesbadener Anlage pro Stunde 40 ^{cbm} Wasser und rund 80 ^{cbm} ozonisirte Luft durch jeden Thurm hindurchgingen, mithin auf 1 ^{cbm} Wasser nur 2 ^{cbm} ozonisirte Luft von obiger Ozon-Concentration. Im Wiesbadener Wasser mit einer Oxydirbarkeit von 1·7 ^{mg} Liter Sauerstoffverbrauch wurden daher durch Einleiten von $(0\cdot9$ bis $1\cdot8) \times 2 = 1\cdot8$ bis 3·6 ^{grm} Ozon für 1 ^{cbm} Wasser die eingesäten Bakterien vernichtet, im Martinikenfelder Versuchswasser, dessen Oxydirbarkeit von 4·6 bis 8·08 ^{mg} im Liter Sauerstoffbedarf betrug, durch Einleiten von $(3\cdot4$ bis $4) \times 3\cdot3 = 11\cdot22$ bis 13·2 ^{grm} Ozon für das gleiche Wasserquantum. Diese Verhältnisszahlen zwischen Ozonverbrauch und Oxydirbarkeit eines Wassers zur Erreichung einer sicheren Sterilisation sind aber keineswegs ohne Weiteres zu verallgemeinern, sondern von Fall zu Fall festzustellen, wie wir dies schon in unserer früheren Arbeit über Sterilisation mittels Ozon auch bezüglich anderer dabei in Betracht kommender Factoren hervorgehoben haben. Denn wie viel von den in den Thurm eingetretenen Ozonmengen ausschliesslich für die Vernichtung der Bakterien und die Oxydation der oxydirbaren Bestandtheile des Wassers aufgebraucht wurden und wie viel den Thurm unzersetzt verliessen, wurde vorläufig nicht festgestellt. Darüber werden wir noch besondere Versuchsreihen anstellen. Es ist nämlich gar nicht ausgeschlossen, dass man in den beiden von uns geprüften Anlagen sogar mit einer noch geringeren Ozon-Concentration die gleichen Erfolge erreicht haben würde; aber aus äusseren Gründen war uns nicht die Gelegenheit geboten, schon jetzt dahinzielende Versuche auszuführen.

Sollte es sich bei derartigen Ermittelungen herausstellen, dass man mit der Ozon-Concentration noch unter obige Zahlen mehr oder weniger heruntergehen könnte, so wird man trotzdem für die Praxis, um die Sterilisation des Wassers auf alle Fälle sicher zu stellen, verlangen müssen, dass man immer noch mehr Ozon zur Einwirkung kommen lässt, als für den Einzelfall als geringste Menge zur Erreichung der Sterilisation gefunden worden ist, eine Vorsichtsmaassregel, die schon in Schierstein angewandt wird.

Fassen wir die durch unsere gesammten Versuche gewonnenen Ergebnisse, sowohl diejenigen in Martinikenfelde mit pathogenen Mikroorganismen, als auch die im Wiesbadener Ozonwasserwerk mit ähnlichen Bakterienarten, zusammen, so ist der Schluss gerechtfertigt, dass das Ozon in richtiger Anwendung ein sicheres Wassersterilisirungsmittel im Grossen vorstellt.

Was die Betriebskosten anlangt, so hat G. Erlwein diese für eine der Martinikenfelder entsprechenden Anlage von 100 bis 120 ^{cbm} stündliche Leistung bereits im „Journal für Gasbel. und Wasservers., 1901, Nr. 30/31" berechnet.[1] Für das Wiesbadener Ozonwasserwerk in Schierstein giebt uns die Firma Siemens & Halske Folgendes an:

„Alle Ausgaben in Wiesbaden (die Kosten pro Tonne Kohle mit 7·7 facher Verdampfung zu 20 Mk. gerechnet und Vollbelastung der Anlage angenommen) bei dem Betrieb mit Wolf'schen mit Condensation arbeitenden Locomobilen stellen sich pro Cubikmeter Wasser (incl. Amortisation und Verzinsung) auf rund 2·0 Pfg., wovon auf directe Energiekosten (Kohlekosten für Ozon) 0·4 Pfg. entfallen."

In den Eingangs erwähnten Veröffentlichungen hat G. Erlwein die Kostenberechnung für drei derartige Wasserwerke (Martinikenfelde, Schierstein und Paderborn) des Näheren erläutert.

---

[1] Siehe auch *diese Zeitschrift*. Bd. XLI. S. 242.

Ausfällung baktericider und globulicider Blutfermente durch Pflanzenschleim.

Von

Dr. von Lingelsheim,
Beuthen O/S.

Die in einem Serum vorhandenen globuliciden Stoffe können demselben bekanntlich durch geeigneten Zusatz der Blutkörperchenarten, auf die das Serum globulicid wirkt, entzogen werden. Es handelt sich dabei nach Ehrlich um eine chemische Bindung dieser Fermente mit gewissen Bestandtheilen der rothen Blutzellen. Ausser auf diesem Wege der specifischen Absorption ist nun neuerdings die Beseitigung der globuliciden Substanzen auch durch Behandlung des Serums mit verschiedenen heterogenen Stoffen organischer Natur gelungen. v. Dungern[1] vermochte durch Schütteln des Serums mit Bakterienemulsionen, namentlich aber mit Hefepulver die Complemente völlig zu entfernen. Die Angaben wurden von Ehrlich und Sachs[2] bestätigt. In den Versuchen von Wilde[3] zeigten Sera, die mit erhitzten Bakterienemulsionen oder auch mit gewissen unlöslichen Eiweisskörpern (Aleuronat) behandelt waren, keine baktericiden, globuliciden und giftigen Wirkungen mehr.

Ob es sich bei der Entziehung der Fermente nach den letztgenannten Methoden um Vorgänge auf mehr chemischer Grundlage oder um blosse Adsorption handelt, ist zur Zeit nicht mit Sicherheit zu entscheiden. Gegen die letztere Möglichkeit spricht die Angabe von Ehrlich und

[1] v. Dungern, *Münchener med. Wochenschrift*. 1900. Nr. 20.
[2] Ehrlich und Sachs, *Berliner klin. Wochenschrift*. 1902. Nr. 14.
[3] Wilde, *Ebenda*. 1901. Nr. 34 und *Archiv für Hygiene*. Bd. XL. Hft. 1.

Sachs, dass die bekannt stark absorbirenden Stoffe (Kohle) wenigstens auf die Serumcomplemente keine deutliche Wirkung auszuüben vermögen. Nach Versuchen, die ich selbst nach der Richtung angestellt habe und die in aller Kürze hier referirt sein mögen, ist das Verhalten der im Serum vorhandenen baktericiden und globuliciden Fermente gegenüber absorbirenden Substanzen ein sehr verschiedenes. Das „Milzbrandalexin" beispielsweise wurde sowohl aus Pferde- wie Kaninchenserum durch Kohle[1] sehr leicht entfernt, nicht aber das „Typhusalexin" und die globuliciden Stoffe. Das „Typhusalexin" verschwand dagegen aus dem Kaninchenserum nach Behandlung desselben mit manchen Pflanzenfasern, Baumwolle, Hanf, namentlich aber Flachs. Die Flachsfaser vermochte nach mehrstündigem Contact auch die Hämolysine des Rinderserums, Schafserums, Schweineserums grösstentheils zu beseitigen, wobei sowohl die Amboceptoren wie die Complemente in Verlust gingen.

In neuester Zeit bin ich dann auf eine Reihe Mittel aufmerksam geworden, deren Zusatz schneller und sicherer als alle bisher bekannt gewordenen Methoden die hier in Betracht kommenden Stoffe entfernt. Es sind das verschiedene Pflanzenschleime, namentlich der Schleim des Carrageenmooses[2], dessen ich mich für die im Folgenden angeführten Versuche auch ausschliesslich bediente. Ich verwandte dabei ein bei Zimmertemperatur zähflüssiges, gut filtrirtes Dekokt, das 1 bis 1·3 Procent Trockensubstanz enthielt.

Setzt man von einem solchen Schleim einige Tropfen zu einem frischen Blutserum hinzu, so tritt bei leichtem Schütteln sofort eine feine Trübung ein, die sich bald als gallertiger Niederschlag zu Boden setzt. Ein solches Serum zeigte dann in allen bisher angestellten Versuchen weder baktericide noch globulicide Eigenschaften.

Die Einwirkung auf die baktericiden Eigenschaften des Pferde- bezw. Kaninchenserums ergiebt sich aus folgenden Tabellen.

---

[1] Auch Seidenfäden entziehen bei längerem Contacte dies Alexin. Es dürfte hierauf die Behring'sche Beobachtung zurückzuführen sein, dass Milzbrandsporen, an Seidenfäden angetrocknet, auch in sonst baktericidem Serum auswachsen.

[2] Carrageen — irländisches Moos — wird geliefert von zwei Algen aus der Reihe der Florideae Chondrus crispus und Gigartina mammillosa, die vorwiegend an der atlantischen Küste von Nordamerika vorkommen. Als Hauptbestandtheil findet sich ein Schleim (Pararabin) 80 Procent; ausserdem sind darin enthalten 9·5 Procent Proteïnsubstanzen. Technisch wird der Schleim benutzt zur Appretur; hier und da auch zur Bierklärung.

I. Pferdeserum.

Milzbrandstammcultur II. Typhusstammcultur I.

Substrat	Geimpft mit	Keimzahl nach 0 Stunden	Keimzahl nach 6 Stunden
1 ccm 0·81 procent. NaCl-Lösung . . .	Milzbrand-stamm-cultur II	8 192	7 155
1 „ Pferdeserum		4 916	40
1 „ „ + 0·25 Proc. Carrageen [1]		5 376	662
1 „ „ + 0·5 „ „		9 938	7 902
1 „ „ + 1 „ „		10 885	11 518
1 „ 0·81 procent. NaCl-Lösung . . .	Typhus-stamm-cultur I	14 164	12 450
1 „ Pferdeserum		12 298	1 408
1 „ „ + 0·25 Proc. Carrageen		12 996	3 379
1 „ „ + 0·5 „ „		14 928	15 998
1 „ „ + 1 „ „		14 230	über 20 000

II. Kaninchenserum.

Substrat	Geimpft mit	Keimzahl nach 0 Stunden	Keimzahl nach 6 Stunden
1 ccm 0·81 procent. NaCl-Lösung . . .	Milzbrand-stamm-cultur II	11 180	8 382
1 „ Kaninchenserum		5 031	108
1 „ „ + 0·25 Proc. Carrageen		10 297	2 133
1 „ „ + 0·5 „ „		10 297	12 778
1 „ „ + 1 „ „		11 959	ca. 15 000
1 „ 0·81 procent. NaCl-Lösung . . .	Typhus-stamm-cultur I	6 880	5 033
1 „ Kaninchenserum		7 481	436
1 „ „ + 0·25 Proc. Carrageen		8 832	728
1 „ „ + 0·5 „ „		8 688	2 240
1 „ „ + 1 „ „		8 900	9 354

Ausser gegenüber den Milzbrand- und Typhusbacillen zeigt sich das mit Carrageen behandelte Serum auch in entsprechend angestellten Versuchsreihen als unwirksam gegenüber anderen Bakterienarten, Colibacillen und verschiedenen Kokkenarten.

Das Verschwinden der globuliciden Substanzen konnte am besten am Rinderserum, das die Blutkörperchen des Meerschweinchens energisch auflöst, festgestellt werden.

[1] Die in den folgenden Versuchen angegebenen Mengenverhältnisse beziehen sich stets auf den Schleim, nicht auf die darin enthaltene Trockensubstanz.

III. Rinderserum (R.S.).

Meerschweinchenblutmischung. 1 Theil defibrinirtes Meerschweinchenblut versetzt mit 9 Theilen einer 0·9 procentigen Kochsalzlösung (M.M.).

+ bedeutet völlige, +′ nahezu vollständige, +″ theilweise, +‴ beginnende, 0 keine Auflösung.

Rinderserum		Procentgehalt des Serums an Carrageenschleim	Menge der zugesetzten M.M.	Blutlösung nach			
				1/4 Std.	1/2 Std.	1 Std.	2 Std.
0·05 ccm R.S.	Controlen	0	1 ccm	0	+″	+	+
0·1 „ „	Controlen	0	„	+′	+	+	+
0·2 „ „	Controlen	0	„	+	+	+	+
0·3 „ „	Controlen	0	„	+	+	+	+
0·3 „ „		0·5	„	+	+	+	+
0·3 „ „		1·0	„	+′	+	+	+
0·3 „ „		2·0	„	0	0	0	0

Schweineserum löst die rothen Blutzellen des Schafes. Diese Eigenschaft ging schon durch einen Zusatz von 1 Procent Carrageenschleim verloren.

IV. Schweineserum (Schw. S.).

Schafblutmischung. Defibrinirtes Schafblut 1 Theil versetzt mit 9 Theilen Kochsalzlösung (Sch.M.).

Schweineserum		Procentgehalt des Serums an Carrageenschleim	Menge des zugesetzten Schw.S.	Blutlösung nach			
				1/4 Std.	1/2 Std.	1 Std.	2 Std.
0·1 ccm Schw.S.	Controlen	0	1 ccm	0	0	0	0
0·3 „ „	Controlen	0	„	0	+′	+	+
0·7 „ „	Controlen	0	„	+′	+	+	+
0·7 „ „		1	„	0	0	0	+″
0·7 „ „		2	„	0	0	0	0
0·7 „ „		4	„	0	0	0	0

Weiter war festzustellen, ob sich die Wirkung des Carrageenschleimes nur auf die thermolabile Substanz, das Complement, oder auf den Zwischenkörper (Amboceptor), oder auf beide Fermentcomponenten erstreckte. War das erste der Fall, so musste sich das Serum wie ein erhitztes verhalten, und durch Zusatz von Complementen wieder activ werden. Dagegen war die Reactivirung bei Zusatz erhitzten Serums zu erwarten, wenn die Amboceptoren in Verlust gegangen waren.

V. Rinderserum (R.S.).

Rinderserum mit 4 Procent Carrageenschleim behandelt (R.S.C.).
Rinderserum $^3/_4$ Stunde auf 55° erwärmt (R.S.W.).
Meerschweinchenblutmischung (M.M.).

Mischung	Menge der zugesetzten M.M.	Blutlösung nach $^1/_4$ Std.	$^1/_2$ Std.	1 Std.	2 Std.
0·2 ccm R.S.C.	1 ccm	0	0	0	0
0·4 „ „	„	0	0	0	0
0·6 „ „	„	0	0	0	0
0·4 „ „ + 0·2 ccm R.S.W.	„	0	0	0	0
0·6 „ „ + 0·2 „ „	„	0	+''	+''	+
0·8 „ „ + 0·2 „ „	„	+'''	+'	+	+
0·6 „ „ + 0·4 „ „	„	+''	+'	+'	+
0·6 „ „ + 0·6 „ „	„	+''	+'	+	+
0·6 „ „ + 0·8 „ „	„	+''	+'	+	+
0·8 „ R.S.W.	„	0	0	0	0

Nach vorstehenden Versuchen müssen sowohl Amboceptoren wie Complemente ausgefällt sein, letztere aber nicht vollständig. Es war vielmehr ein Rest davon im Serum zurückgeblieben, der nach Zusatz von erhitztem Serum ein wirksames Hämolysin bildete. Wie meine Versuche zeigten, war dieser Rest nur in ganz frischem Rinderserum und auch in diesem nicht immer nachweisbar. Wo er aber gefunden wurde, konnte er auch durch stärkeren Carrageenzusatz nicht beseitigt werden. Im Gegensatz zu den Complementen waren die Amboceptoren verschwunden. Zusatz von complementhaltigem Pferdeserum zu dem mit 4 Procent Carrageenschleim behandelten Rinderserum vermochte nicht eine Reactivirung herbeizuführen.

VI. Rinderserum (R.S.).

Dasselbe mit 4 Procent Carrageenschleim behandelt (R.S.C.).
Dasselbe erwärmt (R.S.W). Pferdeserum (Pf.S.). Meerschweinchenblutmischung (M.M.).

Mischung	Menge der zugesetzten M.M.	Blutlösung nach $^1/_4$ Std.	$^1/_2$ Std.	1 Std.	2 Std.
0·1 ccm R.S.W. + 0·3 ccm Pf.S.	1 ccm	0	0	+''	+''
0·3 „ „ + 0·3 „ „	„	0	+'	+	+
0·6 „ „ + 0·3 „ „	„	+'	+	+	+
0·1 „ R.S.C. + 0·3 „ „	„	0	0	0	0
0·3 „ „ + 0·3 „ „	„	0	0	0	0
0·6 „ „ + 0·3 „ „	„	0	0	0	0

Beiläufig sei hierzu bemerkt, dass ähnlich wie die Pflanzenschleime auch klare Seifenlösungen Fällungen im activen Serum geben. Auch so behandeltes Serum zeigt theilweisen oder gänzlichen Verlust seiner bakterieiden und globuliciden Fähigkeiten. Rinderserum, das einen Zusatz von 4 Procent einer 25 procentigen klaren Kaliseifenlösung erhalten hatte, löste nicht mehr die rothen Blutzellen des Meerschweinchens auf. Ein Zusatz complementhaltigen Pferdeserums stellte aber hier stets die volle hämolytische Wirkung wieder her.

Das durch Carrageenschleim nicht ausfällbare Complement möchte ich als einen Ueberschuss freien, nicht an Amboceptoren gebundenen Complementes betrachten. Diese freien Complemente erwiesen sich auch in anderen Serumarten, namentlich im Pferdeserum, als schwer ausfällbar.

VII. Rinderserum erwärmt (R.S.W.).
Pferdeserum (Pf.S.) Meerschweinchenblutmischung (M.M.).

Mischung	Procentgehalt des Pf.S. an Carrageenschleim	Menge der zugesetzten M.M.	Blutlösung nach			
			1/4 Std.	1/2 Std.	1 Std.	2 Std.
0·3 ccm R.S.W. + 0·5 ccm Pf.S.	0	1 ccm	+''	+	+	+
„ „	2	„	+''	+	+	+
„ „	4	„	+''	+	+	+
„ „	6	„	+''	+	+	+
„ „	8	„	0	+''	+''	+

Etwas leichter war das Complement des Schweineserums auszufällen, das zu dem gegenüber Kaninchenblutkörperchen wirksamen Amboceptor des Rinderserums „passt“. Die Fermente des Schweineserums erwiesen sich überhaupt der Fällung sehr zugänglich.

VIII. Rinderserum erwärmt (R.S.W.).
Schweineserum (Schw.S.). Kaninchenblutmischung — 1 Theil defibrinirtes Kaninchenblut versetzt mit 9 Theilen Kochsalzlösung (K.M.).

Mischung	Procentgehalt des Schw.S. an Carrageenschleim	Menge der zugesetzten K.M.	Blutlösung nach			
			1/4 Std.	1/2 Std.	1 Std.	2 Std.
0·5 ccm R.S.W. + 0·5 ccm Schw.S.	0	1 ccm	+	+	+	+
„ „	2	„	0	+''	+'	+
„ „	4	„	0	0	+''	+'
„ „	6	„	0	0	0	0
„ „	8	„	0	0	0	0
0·5 ccm Schw.S.	0	„	0	0	0	0

Die Amboceptoren ohne Complement sind nicht durch Carrageenschleim ausfällbar. Ein Serum, das durch längeres Stehen oder

durch Erhitzen auf 55° inactiv geworden ist, giebt mit dem Schleim keine Fällung mehr. Man kann auf diese Weise ohne Weiteres ein noch actives und ein inactiv gewordenes Serum unterscheiden.[1]

Wird die Alkalescenz eines Serums durch Zusatz von Säuren herabgesetzt, so tritt schon bei geringeren Zusätzen von Carrageenschleim als den früher angegebenen eine complete Ausfällung der normalen bactericiden und hämolytischen Stoffe ein. So gelingt es bei einem Zusatze von 4 bis 5 Tropfen einer 1 procentigen Essigsäure zu 5 ccm Rinderserum schon mit 0·1 ccm Schleim (= 2 Procent) die hämolytischen Wirkungen gegenüber Meerschweinchenblutkörperchen aufzuheben. Auch die freien Complemente[2] werden dann ausgefällt, und zwar die des Pferdeserums (passend zu dem Amboceptor des Rinderserums gegenüber Meerschweinchenblutkörperchen) bei einem Zusatze von 4 Procent Carrageenschleim. Dass der Säurezusatz an sich, wenn demselben nachher die Neutralisirung folgt, ohne Einfluss auf die Fermente ist, lässt sich leicht durch Controlversuche erweisen.

IX. Rinderserum erwärmt (R.S.W.). Pferdeserum (Pf.S.).
Pferdeserum mit 0·04 procent. Essigsäure und Carrageenschleim versetzt, nach dem Abcentrifugiren des Niederschlages durch Zusatz von Na_2CO_3 auf die ursprüngliche Alkalescenz gebracht [Pf.S. (s. C.)]
Meerschweinchenblutmischung (M.M.).

Mischung	Procentgehalt des Pf.S. an Carrageenschleim	Menge der zugesetzten M.M.	Blutlösung nach			
			1/4 Std.	1/2 Std.	1 Std.	2 Std.
0·3 ccm R.S.W. + 0·5 ccm Pf.S.	0	1 ccm	+"	+	+	+
0·3 „ „ + 0·5 ccm Pf.S. (s.C.)	2	„	+".	+'	+	+
0·3 „ „ + „ „	4	„	0	0	+"	+'
0·3 „ „ + „ „	6	„	0	0	0	0

Ausser den baktericiden und globuliciden Substanzen entfernte die Behandlung mit Carrageenschleim noch vollständig die sogenannten Serumgifte. Frisches Rinderserum, das bei intraperitonealer Injection von 2 ccm Meerschweinchen nach Verlauf einiger Stunden tödtet, bei subcutaner

[1] Auch an die Zelle tritt nach Ehrlich und Sachs (*Berliner klin. Wochenschrift*, 1902, Nr. 21) der Amboceptor nur heran, wenn er mit dem Complement verbunden ist.

[2] Vielleicht dürften sich auf diese Weise weitere Beweise für die Vielheit der Complemente schaffen lassen. Siehe Ehrlich und Sachs, *Berliner klin. Wochenschrift*. 1902. Nr. 14 u. 15.

Application grosse Hautnekrosen herbeiführt, wird durch Zusatz von Carrageenschleim zu einer völlig blanden Flüssigkeit, die ohne Schaden und in grosser Dosis dem Thierkörper einverleibt werden kann. Die hierzu nothwendige Concentration des Fällungsmittel entspricht der für die Ausfällung der globuliciden Substanzen nothwendigen. Vielleicht lässt sich diese Eigenschaft des Carrageenschleimes für die Herstellung völlig giftfreier Präparate für die Serumtherapie verwerthen, da die Antitoxine nicht durch den Carrageenzusatz beeinflusst werden. Gegenüber Präparaten, die durch Erwärmung oder nur in Folge längerer Aufbewahrung entgiftet sind, würden so behandelte Sera den Vortheil haben, dass hier die completen Fermente beseitigt sind.

Wie sich die durch specifische Immunisirung entstandenen Antikörper gegenüber der Ausfällung verhalten, werden die in Bezug hierauf eingeleiteten Untersuchungen noch ergeben. Bis jetzt konnte nur festgestellt werden, dass das Agglutinin, das das Kaninchen gegenüber den Cholerabacillen bildet, nicht ausfällbar ist, auch nicht nach Herabsetzung der Alkalescenz des Serums.[1]

Der Niederschlag, welcher nach Zusatz von Carrageenschleim zu activem Serum gewonnen wird, ist unlöslich in destillirtem Wasser und Säuren, löslich dagegen — im frisch gefällten Zustande — in schwachen Alkalien und Kochsalzlösungen. Aus seiner Lösung wird er durch Zusatz von Säuren wieder gefällt. Specifische Wirkungen, welche denen der ausgefällten Substanzen entsprachen, waren nicht nachzuweisen; es ist auch bis dahin nicht gelungen, die gefällten Fermentkörper von dem Fällungsmittel zu trennen.

Andere Eiweisskörper als die wiederholt bezeichneten, mit bestimmten Fermentwirkungen ausgestatteten, werden anscheinend weder im verdünnten noch im unverdünnten Serum gefällt, so lange die Reaction nicht verändert wird. Nach Ansäuerung dagegen werden sämmtliche Eiweissstoffe gefällt, und es gelingt leicht, auf diese Weise noch ein 500 fach verdünntes Serum oder Hühnereiweiss nachzuweisen. Diese Eiweissprobe erwies sich bei vergleichenden Versuchen feiner als die Kochprobe und dürfte bei richtigem Vorgehen, was Schärfe betrifft, an die feinsten Fällungsproben heranreichen. Bei sehr kleinen Eiweissmengen muss auch der Carrageenschleim verdünnt angewendet werden. Statt Säuren können auch lösliche Kalksalze verwandt werden. Doch ist bei kleineren Eiweissmengen der Säurezusatz vorzuziehen.

---

[1] Ebensowenig wurde die agglutinirende Wirkung des normalen Pferdeserums gegenüber Cholerabacillen beseitigt, dieselbe erschien sogar nach C.-Zusatz etwas erhöht. Auch das im normalen Pferdeserum vorhandene gegenüber Cholerabacillen wirksame Lysin blieb unbeeinflusst.

Albumosen wurden in salzfreier Lösung zum Theil schon bei neutraler oder auch ganz schwach alkalischer Reaction gefällt, in salzhaltiger dagegen nur nach einem entsprechenden Säurezusatz. Ueberhaupt sei hervorgehoben, dass, je höher der Salzgehalt des Mediums ist, um so höher auch der Säurezusatz gehalten sein muss, um eine Fällung herbeizuführen. Der Grund hierfür liegt in der vorhin mitgetheilten Löslichkeit des Niederschlages in Salzlösungen.

Wie die Albumosen werden auch die Toxine, das Diphtheriegift und Tetanusgift, und zwar quantitativ ausgefällt. Will man einen stärkeren Säurezusatz hier vermeiden, so müssen die Salze vorher durch Dialyse möglichst entfernt werden. Die Niederschläge sind, wie die im Serum erzeugten, in Kochsalzlösungen und Alkalien löslich. Dieselben zeigten beim Diphtheriegift (Lösung einer Ammoniumsulfatfällung) die Giftigkeit, die sie bei completer Giftausfällung haben mussten. Dagegen ergab die Fällung der Lösung eines Tetanusgiftes (Ammoniumsulfatfällung eines durch Jodtrichlorid modificirten Giftes) ein völlig ungiftiges Präparat. Ob es sich hier um eine Eigenthümlichkeit des Jodtrichloridgiftes oder des Tetanusgiftes überhaupt handelt, konnte ich noch nicht entscheiden.

Ausser Eiweisskörpern wurden vom Carrageenschleim noch gefällt die Alkaloide (Strychnin, Brucin). Der Niederschlag war auch in Kochsalzlösungen löslich und zeigte eine dem Präparat entsprechende Giftigkeit. Ausserdem gaben noch die basischen Farbstoffe Fällungen, das Methylenblau, Methylviolett u. s. w.

Fasse ich nochmals kurz zusammen, so ergaben sich folgende Resultate:

1. Der Schleim des Carrageenmooses beseitigt, einem activen Serum in gewisser Concentration zugesetzt, normaler Weise im Serum vorhandene bakterícide und globulicide Substanzen, ferner die giftigen Stoffe. Hierbei ist sowohl der Amboceptor wie das Complement betroffen. Die Beseitigung der genannten Stoffe ist bedingt durch Ausfällung.

2. Die Ausfällung wird begünstigt durch Herabsetzung der Alkalescenz des Serums.

3. Andere Eiweisskörper als die oben genannten werden nicht im Serum ausgefällt.

4. In sehr salzarmer neutraler oder saurer oder in stärker salzhaltiger saurer Lösung werden alle Eiweisskörper vom Carrageenschleim gefällt und zwar noch in sehr starker Verdünnung. Bei gleichzeitiger Verwendung von Säure stellt also der Schleim ein feines Eiweissreagens dar.

5. An welche besonderen Bestandtheile des Schleimes die mitgetheilten Wirkungen geknüpft sind, konnte bis dahin nicht festgestellt werden.

[Aus dem Institut für Infectionskrankheiten zu Berlin.]
(Director: Geh. Med.-Rath Prof. Dr. R. Koch.)

Zum Nachweis der Typhusbakterien im Wasser.

Von

Stabsarzt Dr. **Schüder**.

Vallet[1] hat in seiner Arbeit: „Une nouvelle technique pour la recherche du bacille typhique dans les eaux de boissons“ unter Anderem eine Methode zur Auffindung von Typhusbacillen im Wasser angegeben, indem er eine Combination von mechanischer und chemischer Fällung wählte. Zum Wasser in Centrifugenröhrchen von 20 ^{ccm} Inhalt setzt er je vier Tropfen einer gesättigten Natriumhyposulfitlösung und einer gesättigten Bleinitratlösung (beide sterilisirt) hinzu. Nach 4 bis 6 Minuten langem Centrifugiren (3000 Umdrehungen) wird die oben stehende klare Flüssigkeit von dem zu Boden gesunkenen Niederschlag vorsichtig abgegossen, und letzterem soviel von der gesättigten Natriumhyposulfitlösung tropfenweise zugesetzt, bis derselbe gelöst ist. Den gelösten Niederschlag, welcher sämmtliche im Wasser enthaltende Bakterien enthält, will Vallet tropfenweise auf Elsner'sche Gelatineplatten vertheilt wissen, um die vorhandenen Typhusbacillen herauszufinden und die weitere Differenzirung vornehmen zu können. — Die beiden genannten chemischen Reagentien sollen keine antiseptische Wirkung haben.

In einem Referat erwähnt Rabinowitsch[2], dass Kempner bei einer Nachprüfung der Vallet'schen Angaben gefunden habe, dass diese

---

[1] *Archives de médecine expérimentale et d'anatomie pathologique.* Juillet 1901. (Ref. *Deutsche med. Wochenschrift.* Nr. 49. S. 327 und *Centralblatt für Bakteriologie.* Bd. XXXI. Nr. 3. S. 89.)

[2] *Centralblatt für Bakteriologie.* Bd. XXXI. Nr. 3. S. 89.

chemische Ausfällung allein angewandt, nicht so günstige Resultate gäbe, wie in Verbindung mit der mechanischen Fällung, und dass in einigen Fällen sogar das Centrifugiren allein bessere Resultate ergeben hätte. Nähere Mittheilungen über diese Versuche sind mir aus der Litteratur nicht bekannt.

Es ist ganz selbstverständlich, dass jede Methode, welche den bisher so schwierigen Nachweis der Typhusbacillen im Wasser zu vereinfachen geeignet ist, das grösste Interesse erwecken muss, und dass, so lange wir kein Anreicherungsverfahren, welches uns wie z. B. bei der Cholera erlaubt, grössere Wassermengen, als sie mit dem Plattenverfahren zu bewältigen sind, zu durchsuchen, auch für Typhusbakterien besitzen, jedes neue Verfahren, welches dies gestattet, zweifellos von sehr schätzbarem Vortheil ist.

Noch werthvoller wird aber ein solches Verfahren, wenn es einmal in Bezug auf die Menge des zu untersuchenden Wassers keine Schranken auferlegt und wenn es andererseits sich auch überall und jeder Zeit leicht ausführen lässt.

Das Vallet'sche Verfahren der Fällung mit Natriumhyposulfit und Bleinitrat und nachfolgendem Centrifugiren hat vor anderen Niederschlagsverfahren den Vortheil, dass der gebildete Niederschlag, welcher die Bakterien niedergerissen hat, wieder aufgelöst wird, wodurch alle Bakterien in einem entwickelungsfähigen Zustand (und nicht von Theilen des Niederschlages umschlossen) auf die Platten gelangen, andererseits aber hat das Verfahren den Nachtheil, dass es das Vorhandensein einer geeigneten Centrifuge mit genügender Umdrehungsgeschwindigkeit und Fassungsvermögen zur Vorbedingung hat. Solche Centrifugen dürften nicht überall, wo Untersuchungen auf Typhusbakterien im Wasser nothwendig werden können, vorhanden sein. Wenn es nun gelingen würde, das Verfahren des Nachweises von Typhusbakterien im Wasser vom Centrifugiren unabhängig zu machen, dann wäre es einmal leicht durchführbar und andererseits könnten bedeutend grössere Wassermengen als eine Anzahl Centrifugenröhrchen ca. 20 ccm auf einmal untersucht werden.

Von diesen Gesichtspunkten aus ging ich an die Nachprüfung, und wenn möglich Verbesserung des Verfahrens.

In erster Linie versuchte ich, ob der im Wasser durch Natriumhyposulfit und Bleinitrat entstehende, die Bakterien ausfällende Niederschlag sich nicht anstatt mittels Centrifugirens durch längeres Stehen gewinnen, und die darüber verbleibende Flüssigkeit sich leicht decantiren liesse. Dies traf zu. Wenn ich in hohen Messcylindern à 1 und 2 Liter Inhalt, im Wasser den Niederschlag erzeugte, hatte sich derselbe bei Zimmertemperatur nach spätestens 24 Stunden völlig abgesetzt. Je nach der

Art des benutzten Wassers[1] war der Niederschlag mehr oder weniger fest, die darüber stehende Flüssigkeit vollkommen klar oder zuweilen nur in den unteren Schichten leicht milchig getrübt; das Decantiren ging ganz leicht und wenn dabei mal etwas von dem Bodensatz aufgewirbelt wurde, goss ich den ganzen Rest aus den grossen Cylindern in kleinere von etwa 25 bis 50 ^{ccm} Inhalt und liess nochmals absetzen, was in kurzer Zeit geschah.

Es war nun weiter festzustellen, ob die angewandten Reagentien bei so langer Einwirkung nicht doch etwa Typhusbakterien zu schädigen im Stande seien. Meine Versuche nach dieser Richtung ergaben, dass das Bleinitrat, namentlich bei längerer Einwirkung, wohl im Stande ist, Typhusbakterien zu schädigen, dagegen aber nicht das Natriumhyposulfit. Von letzterem konnte ich z. B. 2 bis 3 ^{grm} zu einem 10 ^{ccm} gewöhnlichen Nährbouillon enthaltenden Röhrchen (d. h. 20 bis 30 Proc.) hinzusetzen, ohne dass bei einer Impfung mit Typhusbakterien die letzteren in ihrer Weitervermehrung behindert waren. Auch eine 100 procentige Lösung von Natriumhyposulfit, welche zum Auflösen des Niederschlages in Anwendung kommt, schädigt die Typhusbakterien in der Zeit, welche zwischen Auflösen und dem Plattenverfahren liegt, in keiner Weise, und stört mit auf die Platten gebracht die Weiterentwickelung durchaus nicht.

Hieraus ergab sich, dass bei der Erzeugung eines Niederschlages im Wasser, wenn die Typhusbakterien auf die Dauer nicht leiden sollten, das Bleinitrat auf keinen Fall im Ueberschuss sein durfte, dass aber ein Ueberschuss von Natriumhyposulfit nicht schaden würde. Dieser Ueberschuss durfte aber andererseits auch nicht zu gross gewählt werden, weil der entstehende Niederschlag im Ueberschuss von Natriumhyposulfit wieder löslich ist, und dadurch die Bildung des gewünschten Niederschlages im Wasser beeinträchtigt werden könnte.

Das Natriumhyposulfit: $Na_2S_2O_3 + 5\,Aq$ hat das Moleculargewicht 247·63 und das Bleinitrat $Pb(NO_3)_2$ 330·17, d. h. 1 ^{grm} Bleinitrat entspricht 0·75007 Natriumhyposulfit. Hieraus ist nun leicht zu berechnen, wieviel von den beiden Reagentien, wenn das eine im Ueberschuss bleiben soll, anzuwenden ist.

Da Vallet für je 20 ^{ccm} Wasser je vier Tropfen einer gesättigten Lösung beider Reagentien nimmt, musste ich für je 1 Liter Wasser 50 mal soviel, d. h. je 10 ^{ccm} der Lösungen nehmen, d. h., da das Bleinitrat im Liter Wasser bei 15° C. sich in der Menge von 461·49 ^{grm} löst, auf jeden Liter Wasser ungefähr 4·6149 ^{grm} Bleinitrat und dementsprechend Natriumhyposulfit.

[1] Leitungswasser, verschiedenes Brunnenwasser, Wasser aus dem Spandauer Schifffahrtscanal und Drainirwasser von verschiedenen Rieselfeldern.

Ich kam bald zu der Ueberzeugung, dass man zur Erzeugung eines genügenden Niederschlages mit weit geringeren Mengen beider Reagentien auskommt, und das hat, abgesehen von den Kosten, den grossen Vortheil, dass der Niederschlag viel weniger voluminös wird und zu seiner Wiederauflösung dementsprechend viel geringerer Mengen Natriumhyposulfit bedarf. Hierdurch wird nämlich erreicht, dass die schliessliche Menge der Flüssigkeit, in welcher die etwa vorhandenen Typhusbakterien mittels des Plattenverfahrens nachgewiesen werden sollen, eine weit geringere zu sein braucht, und dass damit die Chance, die Typhusbakterien zu finden, eine erheblich grössere wird.

Meine nach dieser Richtung unternommenen Untersuchungen haben schliesslich ergeben, dass zur Erzielung eines genügenden Niederschlages in den von mir benutzten Wässern für je 1 Liter Wasser 10 ^{ccm} einer 10procentigen Lösung von Bleinitrat mit der entsprechenden Menge Natriumhyposulfit ausreichen, d. h. ich benutze noch nicht den vierten Theil der von Vallet angegebenen Menge Bleinitrat. Dem auf je 1 Liter Wasser anzuwendenden 1 ^{grm} Bleinitrat entsprechen 0·75007 ^{grm} Natriumhyposulfit, d. h. der 10procentigen Bleinitratlösung entspricht eine 7·5 procentige Natriumhyposulfitlösung. Da nun das letztere Reagens aus bereits erörterten Gründen etwas im Ueberschuss sein soll, nehme ich auf je 1 Liter Wasser 10 ^{ccm} einer 7·75 procentigen Natriumhyposulfitlösung.

Es war nun von Interesse auch zu erfahren, welche Mengen von Bakterien ein solcher Niederschlag aus dem Wasser mit niederzureissen im Stande sei, und auf welche Weise dies geschähe, ob in die Theilchen des Niederschlages fest eingeschlossen, oder nur mit diesen mitgerissen. Hierüber gaben folgende Versuche Ausschlag. Unmittelbar nach der Erzeugung eines solchen Niederschlages in einem sehr keimreichen (1 366 000 auf Gelatine entwickelungsfähiger Keime in 1 ^{ccm}) Wasser goss ich letzteres durch ein grösseres sterilisirtes einfaches Papierfilter. Die ersten schnell durchlaufenden Mengen (ehe also die Partikelchen des Niederschlages die Poren des Filters für Bakterien undurchlässig machen konnten), wurden steril aufgefangen. In diesem Wasser, welches noch leicht milchig getrübt war (ein Zeichen, dass sogar noch Partikelchen des Niederschlages das Filter passirt hatten), mussten die nicht in dem Niederschlag eingeschlossenen Bakterien enthalten sein. Es wurden Gelatineplatten davon angelegt, und es ergab sich, dass in dem Filtrat nur noch 646 auf Gelatine entwickelungsfähige Keime in 1 ^{ccm} vorhanden waren, gegen vorher im Wasser 1366000. Hieraus folgt, dass bei Weitem der grösste Theil der aus dem Wasser niedergerissenen Keime in

den Niederschlag mit eingeschlossen wird, und wie wichtig seine spätere Wiederauflösung ist!

Erzeugte ich ferner in gleicher Weise in demselben keimreichen Wasser einen Niederschlag und wartete, bis sich derselbe so weit gesenkt hatte, dass oben im Cylinder eine genügend hohe völlig klare Schicht vorhanden war, von der man mittels steriler Pipette etwas zum Gelatineplattenverfahren entnehmen konnte, so fanden sich in diesem geklärten Wasser nur 138 auf Gelatine entwickelungsfähiger Keime in 1 ccm wieder, ein Beweis, dass ausser der Mehrzahl der in den Niederschlag direct eingeschlossenen Keime ein weiterer grösserer Theil der übrig gebliebenen noch so mit herabgerissen wird. — Schliesslich erzeugte ich noch in 1 Liter desselben keimreichen Wassers einen dichteren Niederschlag mit der 3fachen Menge der beiden Reagentien, filtrirte sofort und verfuhr weiter, wie oben angegeben. In dem Filtrat waren dieses Mal nur 47, statt beim einfachen Niederschlag 646 Keime in 1 ccm enthalten. Hieraus folgt, dass mit grösseren Mengen beider Reagentien, als ich für gewöhnlich sie benutze, ein noch sichereres Niederreissen von im Wasser enthaltenen Bakterien (Typhus) erreichen kann. Dem steht aber dann als Nachtheil der voluminösere Niederschlag und die grössere für seine Auflösung benöthigte Flüssigkeitsmenge gegenüber.

Erzeuge ich mit 10 ccm einer 10 procentigen Bleinitratlösung und 10 ccm einer 7.75 procentigen Natriumhyposulfitlösung einen Niederschlag, so löst sich letzterer in 5·5 ccm einer 100 procentigen Natriumhyposulfitlösung vollkommen wieder auf.

Erzeugt man den Niederschlag in einigen Hundert Cubikcentimetern destillirten Wassers, so muss man etwas mehr von der 100 procentigen Natriumhyposulfitlösung hinzusetzen, nämlich 8·5 ccm, um eine völlige Lösung und ein Klarwerden des Wassers zu erzielen. Ein aus 20 + 20 ccm der Lösungen zur Fällung erzeugter Niederschlag löst sich in 11 ccm, und wenn er im destillirten Wasser erzeugt wurde, in 14 ccm der 100 procentigen Natriumhyposulfitlösung.

Da man vom Natriumhyposulfit noch viel concentrirtere Lösungen, als eine 100 procentige herstellen kann, lag es nahe, solche Lösungen zur Auflösung des Niederschlages zu benutzen, um den letzteren in einem noch geringeren Flüssigkeitsvolumen gelöst zu haben. Dies bietet aber keine wesentlichen Vortheile, denn wie ich titrimetrisch feststellte, gehört z. B. zur Auflösung eines Niederschlages aus 10 + 10 ccm der zur Fällung benutzten Lösungen, welcher sich in 5·5 ccm einer 100 procentigen Natriumhyposulfitlösung löst, von einer 200 procentigen Lösung nur 1·0 ccm weniger

nämlich 4·5 ccm.[1] Andererseits würde man aber bei Anwendung dieser 200 procentigen Lösung soviel mehr von dem Natriumhyposulfit auf die Platten bringen, dass ihre specifische Farbe und Aussehen doch eine Aenderung erfahren würden.

Nimmt man anderes Wasser, wie destillirtes, so wird der Niederschlag zuweilen nicht völlig, aber doch immerhin zum grössten Theil wieder gelöst. Es kommt dies daher, dass, abgesehen von etwaigen je nach der chemischen Beschaffenheit des verwandten Wassers sich möglicher Weise bildenden unlöslichen Bleiverbindungen, je nach der Verunreinigung des Wassers eine mehr oder weniger grosse Menge der in ihm suspendirten Bestandtheile mit dem Niederschlag mechanisch zu Boden gerissen wird; diese lösen sich natürlich auf Zusatz der 100 procentigen Natriumhyposulfitlösung nicht mit auf. Man thut deshalb gut, den wieder aufgelösten Niederschlag in ein Reagensrohr zu füllen, einige Augenblicke absetzen lassen, und dann erst von der klaren Flüssigkeit auf die Platten zu bringen.[2] Es schadet aber andererseits auch nicht, wenn von den unlöslichen Theilen des Niederschlages etwas mit auf die Platten gelangt.

Um nun nicht einen an unlöslichen Bestandtheilen allzu reichen und damit zu voluminösen Niederschlag zu haben, ist es zweckmässig, ein viele suspendirte Theilchen enthaltendes Wasser vor der Ausfällung durch Schnellfilter gehen zu lassen, welche geeignet sind, die genannten Bestandtheile zurückzuhalten, Bakterien aber passiren zu lassen.

Zur Untersuchung des mit der gesättigten Natriumhyposulfitlösung aufgelösten Nisderschlages auf Typhusbakterien will Vallet das Plattenverfahren mit Elsner'scher Gelatine und nachfolgender weiterer Differenzirung mittels Lackmuslaktoseagar, Milch und den Agglutinationsproben benutzt wissen.

Ich habe mich zur weiteren Untersuchung des wiederaufgelösten Niederschlages des von v. Drigalski und Conradi angegebenen „Verfahrens zum Nachweis der Typhusbacillen"[3] bedient, weil mir dies Verfahren bei einer grossen Anzahl von Typhusuntersuchungen die vorzüglichsten Dienste geleistet hat.

Bringt man von dem aufgelösten Niederschlag etwas auf den von v. Drigalski und Conradi angegebenen Nährboden, so erzeugt die

---

[1] Es ist dies nicht weiter auffallend, denn es giebt eine ganze Anzahl chemischer Körper, welche im Ueberschuss ihres Lösungsmittels unlöslich sind.

[2] Dass hierbei ein nochmaliges Niederreissen der Bakterien stattfindet, ist nach meinen Untersuchungen nicht zu befürchten; ausserdem handelt es sich hier um verhältnissmässig recht grobe Partikelchen, und schliesslich kann man nur von dem Bodensatz auch noch etwas auf Platten bringen.

[3] *Diese Zeitschrift.* Bd. XXXIX. S. 283 ff.

100 procentige Natriumhyposulfitlösung an der Berührungsstelle einen helleren, in's Graue scheinenden Fleck, jedoch auch nur, wenn man sie nicht sofort mit einem bereit gehaltenem Spatel (nach v. Drigalski und Conradi) über die ganze Platte und die nächsten Platten (Verdünnungen) vertheilt. Verfährt man schnell, so erleidet der Nährboden überhaupt keine sichtbaren Veränderungen, andererseits ist dies nur an einer Stelle der ersten Platte der Fall, wo die Lösung länger verweilte. Auf das Wachsthum der Typhusbakterien auf dem v. Drigalski-Conradi'schen Agar hat die 100 procentige Natriumhyposulfitlösung gar keinen Einfluss.

Die beschickten Platten verbleiben bei 37° C. und die dann gewachsenen „typhusverdächtigen" Colonieen werden sofort zur Agglutination mit einem kräftig wirksamen Typhusimmunserum (Titre mindestens 1:1000) in der Verdünnung 1:100 bis 1:200 im hängenden Tropfen benutzt. Tritt hierbei Agglutination ein, so wiederhole ich dieselbe sogleich mit einer Verdünnung 1:500 bezw. 1:1000. Von den die Agglutination ergebenden Colonieen wird auf Agar verimpft und dann später in erster Linie die Agglutinationsprobe im Reagensglase angestellt, bezw. die weitere culturelle Identifizirung angenommen.[1]

Was nun die Menge anbelangt, welche man von dem gelösten Niederschlag auf die Platten bringen soll, so habe ich bei nach Hunderten zählenden Versuchen erprobt, dass man bei Benützung von gewöhnlichen Platten (Petrischalen von 10 cm Durchmesser) bis 0·2 und bei Benutzung von grösseren Platten (Petrischalen von 15 cm Durchmesser) 0·5 ccm der den Niederschlag gelöst haltenden 100 procentigen Natriumhyposulfitlösung auf die Originalplatte bringen und vertheilen kann, wenn man mit dem Spatel noch zwei Verdünnungen anlegt. Selbstverständlich muss man dann die sehr feuchten Originalplatten länger offen stehen lassen, damit sie nicht zu feucht in den Brütschrank kommen.

Man könnte meinen, dass die Menge von 0·2 bezw. 0·5 ccm des gelösten Niederschlages aus einem sehr keimreichen Wasser[2], eine solche Menge von Colonieen zur Entwickelung kommen lassen müsste, dass selbst

[1] Auf diese Weise wird die Diagnose eine absolut sichere, aber sie erleidet immerhin eine nicht unerhebliche Verzögerung. In der Praxis wird man sich nach meinen Erfahrungen kaum ein Mal unter 100 Fällen irren, wenn man die auf den v. Drigalski-Conradi'schen Platten wie Typhus gewachsenen, die Agglutination im hängenden Tropfen (1:500) gebenden Colonieen ohne Weiteres für Typhus anspricht.

[2] Das zu den Versuchen mit benutzte Wasser des Spandauer Schifffahrtscanals z. B. hat einen Keimgehalt, wie ich bei anderen Untersuchungen feststellte, von Hunderttausenden bis Millionen Keimen in einem Cubikcentimeter.

auf den Verdünnungsplatten auf isolirte Colonieen nicht zu rechnen sei. Dies ist aber keineswegs zutreffend. Es ist mir immer nur vereinzelt vorgekommen, dass nicht schon auf der ersten Verdünnung alle Colonieen isolirt waren; auf der zweiten Verdünnung waren sie es stets. In der weitaus grösseren Mehrzahl waren bereits auf den Originalplatten grosse Mengen isolirter Colonieen, und es passirte häufiger, dass auf den zweiten Verdünnungen überhaupt nichts mehr, oder nur vereinzelte Colonieen gewachsen waren.

Es ist zweifellos, dass bei dem ganzen Verfahren eine ausserordentlich grosse Zahl von Wasserbakterien zu Grunde geht, bezw. in ihrer Entwickelung gehemmt wird, und zwar spielen hier drei Factoren eine Rolle. Erstens gehen schon eine Anzahl Bakterien zu Grunde, bis sie auf die Platten kommen[1], zweitens kommt eine Anzahl nicht zur Entwickelung, weil die Platten bei 37° C. gehalten werden, und drittens verhindert die Zusammensetzung des Nährbodens (Krystallviolett!) das Wachsthum einer weiteren Anzahl.

Nach dem Vorstehenden würde eine Untersuchung von Wasser auf Typhusbakterien folgendermaassen durchzuführen sein:

1. Vorräthig zu halten sind drei sterile Lösungen:

a) eine 7.75 proc. Lösung von Natriumhyposulfit (Natriumthiosulfat)
b) „ 10 „ „ „ Bleinitrat
c) „ 100 „ „ „ Natriumhyposulfit.

2. Die Untersuchung selbst gestaltet sich folgendermaassen:

a) Das zu untersuchende Wasser wird (eventuell nach Schnellfiltration) in einen oder mehrere hohe Messcylinder in Mengen von 2 Litern gegossen.

b) Zu je 2 Liter Wasser werden 20 ccm der 7.75 procentigen Natriumhyposulfitlösung gesetzt und gut gemischt.

c) Dann zu je 2 Liter Wasser 20 ccm der 10 procentigen Bleinitratlösung.

d) Nach 20 bis 24 stündigem Stehenlassen[2] wird die Flüssigkeit

[1] Aus diesem Grunde ist das Verfahren leider nicht auch für Cholera anwendbar. Ich fand bei dahin zielenden Versuchen, dass Choleravibrionen bei reichlicher Einsaat nach Fällung und Wiederauflösung des Niederschlages, weder au Gelatine- noch Agarplatten zur Weiterentwickelung kamen, und ebenso auch nicht eine Anzahl anderer Vibrionen.

[2] Wo eine genügende Centrifuge zur Verfügung stehen sollte, kann natürlich der Niederschlag auscentrifugirt werden, die Untersuchung wird dadurch um einen Tag beschleunigt; andererseits wird durch noch längeres Stehen der Niederschlag noch fester und das Decantiren leichter.

vorsichtig vom Bodensatz abgegossen. (Sollte letzterer mal etwas lockerer sein, so giesst man den ganzen Rest aus dem grossen Cylinder in einen kleinen hohen Cylinder und lässt nochmals absetzen.)

e) Zum Bodensatz werden 14·0 ccm der 100 procentigen Natriumhyposulfitlösung gesetzt, gut geschüttelt und die ganze Flüssigkeit in ein Reagirglas gegossen, wo sich in kürzester Zeit die nicht löslichen Bestandtheile zu Boden senken.

f) Von der klaren Lösung[1] werden auf je einer Serie von drei kleineren oder grösseren[2] Platten (Original und zwei Verdünnungen) bis zu 0·2 bezw. 0·5 ccm[3] mit dem Spatel ausgestrichen, und die Platten, nachdem sie gut getrocknet sind, bei 37° gehalten.

g) Untersuchung nach 20 Stunden auf typhusverdächtige Colonieen und weitere Identificirung der letzteren.

Eine solche Untersuchung des Wassers auf Typhusbakterien bietet die Vortheile, dass man grosse Mengen Wasser auf einmal untersuchen kann, dass das Verfahren überall anzuwenden ist, dass die Reagentien zur Ausfällung sehr billige sind, und dass die Chancen, Typhusbacillen in einem keimreichen Wasser zu finden, abgesehen von der grossen Menge des zur Untersuchung gelangenden Wassers, dadurch erheblich sich verbessern, dass eine grosse Menge der gewöhnlichen Wasserbakterien zu Grunde geht, die Typhusbakterien aber nicht.

Eine Voraussetzung für das Gelingen solcher Untersuchungen ist natürlich die exacte Herstellung des bei dem Plattenverfahren zu verwendenden Nährbodens und eine genaue Kenntniss der Wachsthumsverhältnisse der Typhusbakterien auf diesem.

Ich habe nach der vorstehend geschilderten Methode eine grosse Reihe, im Einzelnen hier nicht wiederzugebender Versuche gemacht, bei denen ich die verschiedenartigsten und bis Millionen von Keimen im Cubikcentimeter enthaltenden Wasser nach ihrer Infection mit Typhusbakterien untersuchte und die letzteren fast ohne Ausnahme wiederfand. Die Infection erfolgte in der Weise, dass von einer kleinen mit Condenswasseraufschwemmung von einer Typhusagarcultur gefüllten Oese $^1/_{100}$, $^1/_{200}$, $^1/_{500}$ und $^1/_{1000}$ (!) derselben je 2 Litern des zu inficirenden Wassers

---

[1] Es kann auch immer etwas von den unlöslichen Bestandtheilen mit auf die Platten kommen.

[2] Die grösseren Platten sind natürlich vorzuziehen.

[3] Bei einem keimreichen Wasser empfiehlt es sich, nicht 0·2 bezw. 0·5 ccm auf die Platten zu bringen, sondern nur 1 bis 2 bezw. 4 bis 6 Tropfen, damit man möglichst schon auf der Originalplatte nur isolirte Colonieen findet.

beigemischt wurde. Selbst in den Fällen, wo nur $^1/_{1000}$ dieser Oese 2 Litern des Hunderttausende bis Millionen Keime im Cubikcentimeter enthaltenden Canalwassers zugemischt war, gelang das Wiederauffinden der Typhusbakterien.

Ich glaube daher dies Verfahren zum Nachweis von Typhusbakterien im Wasser zur Benutzung, bezw. Nachprüfung empfehlen zu können.

Es lag natürlich nahe, dies für den Nachweis von Typhusbakterien im Wasser erprobte Verfahren auch für andere Untersuchungsobjecte, wie z. B. Fäces, Harn und Milch zu benutzen. Leider ist es hierfür wenig geeignet. Ich versuchte grössere Mengen Stuhl (50 ^{grm} und darüber) in reichlich Wasser aufzuschwemmen, zu filtriren und dann, wie bei Wasser angegeben, weiter zu behandeln. Es ergab sich, dass nach Zusatz der Fällungsmittel ein sehr viel voluminöserer Niederschlag entstand, der sich in der 100 procent. Natriumhyposulfitlösung nur sehr wenig löste und ebenso erging es bei den Versuchen mit Milch und Harn, auch wenn ich letzteren zunächst stark mit Wasser verdünnte. — Trotzdem ist es mir aber verschiedentlich gelungen sowohl im Stuhl, wie im Harn von Kranken Typhusbakterien nachzuweisen, darunter 2 Mal, wo das nebenher angewandete, directe Plattenverfahren keine Typhusbakterien ergab. (Ich bemerke hierzu, dass ich bei Anwendung der Fällungsmethode stets auch von dem ungelösten Niederschlag etwas mit auf die Platten brachte.) Es dürfte bei Stuhluntersuchungen auf Typhusbakterien immerhin ein Versuch mit der Fällungsmethode neben der directen Plattenaussaat zu machen sein, während bei Harnuntersuchungen, wo nach Ansicht der meisten Autoren die Typhusbakterien, wenn sie überhaupt in demselben enthalten sind, stets in Massen vorkommen sollen, die Ausfällungsmethode im Ganzen auch nicht günstigere Resultate, als das einfache Plattenverfahren zu versprechen scheint.

Einen weniger löslichen und voluminöseren Niederschlag als bei sonstigen Wasseruntersuchungen erhielt ich auch, wenn ich Wasser aus den Pumpstationen des Berliner Canalnetzes untersuchte. Es ist dies nach dem oben Gesagten leicht erklärlich, denn das Wasser enthält Unmengen von Fäces und Harn. Trotzdem gelang es auch in dieses Wasser eingesäte Typhusbakterien verhältnissmässig leicht wiederzufinden.

[Aus der Königl. dermatolog. Universitätsklinik zu Breslau.]
(Director: Geh. Med.-Rath Prof. Dr. Neisser.)

Bakteriologische Untersuchungen über den Erreger des Ulcus molle.

Von

Dr. **Egon Tomasczewski,**
Assistenten der Klinik.

Klinische Beobachtungen und experimentelle Untersuchungen hatten zwar schon lange zu einem Verlassen der alten unitarischen Lehre eines ätiologischen Zusammenhanges von Syphilis und Ulcus molle geführt und damit natürlich zur Lehre von der differenten Natur des weichen und harten Schankers. Aber erst die Entwickelung der modernen Färbetechnik und der bakteriologischen Untersuchungsmethoden konnten dieser Lehre eine exacte wissenschaftliche Grundlage geben. Ueber die Aetiologie des harten Schankers wissen wir zwar auch heute nichts; dagegen haben dem weichen — und damit bis zu einem gewissen Grade auch dem gemischten — Schanker eine Reihe von Arbeiten der letzten 15 Jahre einen Platz unter den ätiologisch sicher bekannten infectiösen Krankheiten gesichert.

Schon in den Jahren 1885 und 1886 berichteten Primo Ferrari, Mannino und De Lucca über die von ihnen im weichen Schanker- und Buboneneiter gefundenen Mikroorganismen. Ob indess diese Autoren schon die später von Ducrey, Krefting und Unna beschriebenen Mikroorganismen gesehen haben, lässt sich nicht mit Sicherheit entscheiden. Ferner erwähnte Welander in seiner Arbeit „Versuche einer Abortivbehandlung der Bubonen", dass er schon 1887 im Eiter des venerischen Geschwüres neben Staphylo- und Streptokokken-ähnlichen

Mikroorganismen sparsam auftretende, öfter in Zellen eingeschlossene Stäbchen gesehen habe, die möglicher Weise mit denen von Mannino beschriebenen identisch seien. Er impfte ebenso wie später Ducrey das venerische Geschwür in Generationen, und es gelang ihm in den meisten auf diese Weise erhaltenen Secreten durch Färbung mit Methylenblau und Fuchsin, die eben erwähnten kleinen Stäbchen nachzuweisen, oft ohne Beimischung von anderen Mikroben, aber stets in äusserst geringer Anzahl. Dieselben waren nicht Gram-beständig. Im Gewebe ausgeschnittener venerischer Geschwüre glückte ihm der Bacillennachweis nicht.

1889 theilte Ducrey mit, dass es ihm gelungen sei, den ‚Erreger des venerischen Geschwüres auf seinem natürlichen Culturboden, der Haut, rein zu züchten. Das Secret zur Impfung entnahm Ducrey drei typischen venerischen Geschwüren der Genitalorgane. Drei verschiedene Reihen von Impfpusteln wurden angelegt und eine bis zur 25. Generation verfolgt. In dem Eiter der drei primären venerischen Geschwüre fanden sich mikroskopisch sehr verschiedene Mikroorganismen. In den Impfpusteln nahm ihre Zahl allmählich ab und von der 5. oder 6. Generation an wurde ein eitriges Secret gewonnen, das im höchsten Grade virulent war, aber auf die verschiedensten Nährböden überimpft absolut steril blieb. Dieser Eiter nun enthielt constant und ausschliesslich einen besonderen Mikroorganismus, der 1,48 μ lang, 0,5 μ breit, kurz und gedrungen, an den Enden schräg abgerundet und sehr häufig seitlich eingeschnürt war. Diese Bakterien lagen gewöhnlich in Gruppen von 4, 5 und 8 oder auch allein oder zu Paaren, mit Vorliebe intercellulär, aber auch im Protoplasma der Eiterzellen. Sie waren nicht Gram-beständig; Thierinfectionen fielen negativ aus.

1892 hat dann Krefting in seiner Arbeit „über die für Ulcus molle specifische Mikrobe“ die Befunde Ducrey's bestätigt und in mehrfacher Hinsicht erweitert. Denn es war ihm gelungen, die für das Secret des venerischen Geschwüres charakteristischen Bacillen auch im Buboneneiter, sowie in Schnitten von den Randpartieen eines Bubo und in solchen exstirpirter venerischer Geschwüre nachzuweisen. Bezüglich der Morphologie des Ulcus molle-Erregers sagt Krefting: „Es sind Bacillen 1·5 bis 2 μ lang, 0·5 bis 1·0 μ breit, kurz und dick, mit abgerundeten Enden und sehr oft mit einem Eindruck in der Mitte. Der Eindruck erschien an einzelnen undeutlich, aber der grösste Teil erinnerte in ihrer Form an Manuale. Sie zeigten oft eine weniger stark gefärbte Partie in der Mitte; man sah sie theils in Gruppen von 5 bis 6 oder mehr um den Kern herum im Protoplasma selbst, theils lagen oft zwei oder einzelne isolirte Bacillen im Protoplasma. Zwischen den Zellen liegen sie gewöhnlich nur einzeln.“

Einen weiteren Fortschritt in der Lehre von der Aetiologie des Ulcus molle bedeuten die Unna'schen Untersuchungen des Jahres 1892; denn dieser Forscher fand in Schnitten excidirter venerischer Geschwüre einen in Ketten angeordneten Bacillus, den er „Streptobacillus" nannte, ein Name, der sich nun dauernd in der bakteriologischen Nomenclatur erhalten hat. Diese Bacillen waren scharfeckig und lagen in langen Ketten in den Lymphspalten des Gewebes stets extracellulär. Auf Grund dieser Befunde, die in mehrfacher Hinsicht von denen Ducrey's und Krefting's abwichen, liess Unna ursprünglich die Frage der Identität beider offen. Im Verlaufe späterer Untersuchungen konnte Unna jedoch Uebergänge zwischen beiden Formen nachweisen und fasste in einer 1895 erschienenen Arbeit seine Ansichten folgendermaassen zusammen: „Ich sehe einen deutlichen Uebergang von den scharfeckigen Kettenbacillen zu den abgerundeten Eiterbacillen, freilich nicht so allmählich und auch nicht so regelmässig wie Colombini an den Kettenenden, wohl aber an einzelnen Ketten der Geschwürsoberfläche, wo überhaupt der Uebergang der Streptobacillen in Ducrey's Bacillen leicht zu studiren ist. Diese Abrundung des Kettenbacillus ist stets begleitet von einer Veränderung der tingiblen Masse des Bacillus und erklärt sich auf das Einfachste durch diese. Der Streptobacillus der Gewebe lockt weder Leukocyten an, noch wird er von ihnen gefressen. Aber mit seiner Umwandlung in den Ducrey'schen Bacillus der Schankeroberfläche und des Schankereiters findet eine Anlockung von Leukocyten aus den Gefässen und eine Aufnahme der Bacillen durch die Leukocyten statt, welch' letztere für den Schankerbacillus dann ebenso charakteristisch ist, wie das Kettenwachsthum für den Gewebsbacillus."

Die Befunde der drei genannten Autoren fanden von geringfügigen und nebensächlichen Differenzen abgesehen, **allseitige Bestätigung:** Petersen, Schejnis, Dubreuilh und Lasnet, Ch. Nicolle, Quinquaud und M. Nicolle, Rivière, Cheinisse, O. Petersen, Brault, Buschke, Rille, Leoblowitz, Kopp, M. v. Zeissl, Czillay, Pick, During, Jadassohn, Colombini, Favre und Barbezat, Jordan, Deutsch, J. Neumann u. s. w. In Folge dessen machte sich denn auch die Ansicht geltend, dass als venerische Geschwüre nur solche anzusehen seien, in denen sich der von Ducrey, Krefting und Unna beschriebene Bacillus findet.

Seine **Züchtung** indess auf den gebräuchlichen künstlichen Nährböden ist trotz vielfacher Versuche keinem der vorgenannten Autoren gelungen. Nur Jullien berichtet über positive Ergebnisse; jedoch können seine Angaben einer sachlichen Kritik nicht Stand halten. Vertrauen erweckender erscheinen Mittheilungen von Istamanoff und Aspianz. Diese Autoren

benutzten als Nährböden pulverisirte Menschenhaut (5·0:100·0 Wasser), die durch mehrere Stunden macerirt und bei 120° C. mehrmals aufgekocht wurde. Die so gewonnene Flüssigkeit wurde filtrirt, dem Filtrat 2 Procent Agar zugesetzt und nochmals aufgekocht. Auf diesem Nährboden soll die Züchtung gelungen sein und die Menschen eingeimpften Reinculturen typische Ulcera mollia erzeugt haben, wie aus den Protokollen der Kaiserlich Kaukasisch-medicinischen Gesellschaft vom 1. December 1897 hervorgeht. Dieselben sind mir leider nur im Referat zugänglich gewesen; irgend welche ausführlicheren Mittheilungen scheinen nicht erschienen zu sein.

Mit einwandsfreien Reinculturen hat wohl zuerst Lenglet gearbeitet. Dieser Forscher verwendete schon 1898 folgenden Nährboden, dessen Bereitungsweise er aber erst 1900 bekannt gab: 20·0 mechanisch zerkleinerte Menschenhaut, 50·0 gekochtes destillirtes Wasser, 1·0 Pepsin oder Pankreatinin und 2 bis 3 Tropfen Salzsäure werden gemengt. Diese Quantität Salzsäure genügt zur Verflüssigung des Gemenges. Dasselbe wird durch mehrere Tage 2 bis 3 Stunden bei 40 bis 45° C. bis zur vollständigen Verdauung der Haut gebracht. Von dem so erhaltenen Peptone nimmt Lenglet 2·0 bis 3·0 auf 100·0 Agar-Agar und fügt 0·5 bis 1·5 ccm Blut zu. Um die regelmässig in primären venerischen Geschwüren wuchernden Begleitbakterien auszuschalten, reinigte er das Geschwür sorgfältig mit Sublimat. Die unter solchen Cautelen aus dem Geschwürsgewebe primärer venerischer Ulcera gewonnenen Culturen traten nach 48 Stunden als kleine runde, opaline Platten zu Tage, welche an GC-Colonieen erinnerten, bei schwacher Vergrösserung einen etwas unregelmässigen Rand zeigten und nur wenig an der Blutagaroberfläche hafteten. Diese Reinculturen bestanden mikroskopisch aus Stäbchen, die nicht Gram-beständig waren. Thierimpfungen blieben negativ. Die eingehendsten bakteriologischen Untersuchungen endlich über den Erreger des Ulcus molle sind von Besançon, V. Griffon und Le Sourd angestellt und im Januarheft der „Annales de Dermatologie" 1901 niedergelegt. Diese Autoren benützten als Culturmedium Blutagar, den sie aus einer Mischung von 1 Theil Kaninchenblut (Carotisentnahme) und 2 Theilen flüssigen Agars bereiteten. Zur Anlegung von Culturen nahmen auch sie eine antiseptische Reinigung der primären, sowie der Inoculationsschanker vor, pinselten dann Jodtincturcollodium auf, und benützten den unter diesem Häutchen gebildeten Eiter zur Beschickung der Röhrchen. Mit den auf diese Weise gewonnenen Culturen erzeugten diese Autoren bei Menschen typische Ulcera mollia; dieselben liessen sich weiter inoculiren; ihr Eiter enthielt mikroskopisch Streptobacillen, deren Reinzüchtung auf Blutagar gelang.

Auf Einzelheiten ihrer Ergebnisse werde ich weiter unten zurückkommen.

Die von Besançon, V. Griffon und Le Sourd gemachten Mittheilungen haben bisher keine Bestätigung erfahren und so benutzte ich eine im Frühjahr und Sommer 1902 in unserer Klinik und Poliklinik zur Beobachtung gekommene Ulcus molle-Epidemie als willkommenen Anlass zu einer eingehenden Nachprüfung.

Als Nährboden benutzte ich Blutagar, der in folgender Weise hergestellt wurde. Dem Kaninchen wurde unterhalb der Schenkelbeuge die Haut bis auf die Fascie durchtrennt, die Haut dann bis zur Freilegung des ganzen Oberschenkels nach unten gezogen, die Femoralis durchschnitten und das sich im Strahl entleerende Blut in einem vorher erwärmten Kolben aufgefangen und nun rasch mit vorher verflüssigtem und bis auf 40 bis 50° C. abgekühlten Agar-Agar im Verhältnis von 1:2 bis 1:4 vermischt und sofort schräg gelegt. Von einem ausgewachsenen Kaninchen erhält man auf diese Weise genügend Blut für 25 bis 40 Röhrchen. Dieselben müssen in schräger Lage im Eisschrank aufbewahrt werden und halten sich so etwa 2 bis 3 Wochen.

Als Ausgangsmaterial wurden benutzt primäre, an der Vorhaut sitzende typische Ulcera mollia mit positivem Streptobacillenbefund. Die Geschwüre wurden nach Abspülung mit physiologischer Kochsalzlösung von 37° C. unter Cocainanästhesie excidirt und in etwa 6 bis 8 Mal erneuerter, auf 37° erwärmter physiologischer Kochsalzlösung leicht geschüttelt. Von dem so vorbereiteten Material wurde Gewebe des Geschwürsgrundes und Geschwürsrandes reichlich auf den Blutagar verimpft und im Brütschrank bei 36 bis 38° C. gehalten. Nach 48 Stunden wurden Colonieen sichtbar, deren weitere Untersuchung ihre specifische Natur sicherstellte. Ich will hier gleich bemerken, dass Verunreinigungen bei dieser Methode nur vereinzelt vorkamen, dagegen ein negatives Culturergebniss sehr häufig war (unter 16 Fällen 12 Mal). Ich glaube dieses Resultat nicht auf die angewandte Methode, sondern nur auf den den Streptobacillen wenig zusagenden Nährboden zurückführen zu müssen, da auch bei negativem Culturergebniss nach dem Schütteln in Kochsalz sich mikroskopisch in dem zur Impfung verwandten Gewebe meist reichlich Streptobacillen nachweisen liessen.

Die Inoculationen fanden in der Weise statt, dass die Haut mit Benzin gründlich gereinigt wurde und dann mit scharfem Scalpell 6 bis 8 ganz oberflächliche Impfritze vorgenommen wurden. Regelmässig wurden gleichzeitig mehrere Inoculationen gemacht und sehr reichlich Culturmaterial verimpft, weil schon die Erfahrungen bei den ersten Inoculationen gelehrt hatten, dass zwar umschriebene Entzündungen von 3- bis 4tägiger

Dauer sich immer an den Inoculationsstellen bilden, dass aber nur etwa bei der Hälfte ein wirklicher Inoculationsschanker entsteht. Die Impfstellen wurden mit steriler Gaze bedeckt und diese mit Heftpflaster befestigt.

Die **Impfexperimente** sind sämmtlich an mir selbst angestellt.

Beobachtung 1.

20. V. 1902. Patient O. P. mit typischen Ulcera mollia der Glans und des Präputiums. Im Schankersecret reichlich Streptobacillen. Inoculation am Abdomen des Patienten nach 48 Stunden positiv; im Eiter dieses Inoculationsschankers ebenfalls Streptobacillen. Mehrere Ulcera mollia wurden unter Cocaïnanästhesie excidirt, in der angegebenen Weise vorbehandelt und auf Blutagar verimpft. 22. V. 1902. Auf mehreren Röhrchen, namentlich in der Nähe des Condenswassers, kleinstecknadelkopfgrosse, glänzende, runde, dunkelgraue bis schwärzliche Colonieen, die bei Berührung mit der Platinnadel sich in toto auf der Blutagaroberfläche verschieben und mit schräg abgeschnittener Nadel sich als Ganzes abheben liessen; mikroskopisch nach Gram nichtbeständige und bei Alkoholbehandlung sofort entfärbbare polymorphe Stäbchen von weiter unten zu beschreibendem Charakter. Impfungen auf Bouillon, Glycerinbouillon, Ascitesbouillon, reiner Ascitesflüssigkeit, Fleischwasseragar, Glycerinagar, erstarrtem Löffler'schem Serum und Pfeiffer'schem Blutagar ergaben stets ein vollkommen negatives Resultat.

Die erhaltenen Colonieen wurden bis zur siebenten Generation auf Blutagar fortgezüchtet und am 4. VI. 1902 wurde die letzte Generation auf zwei Stellen der linken Bauchseite verimpft. Nach 12 Stunden rosarothe, fast pfenniggrosse, leicht erhabene Röthung der Haut, entlang den Impfritzen eingetrocknetes, gelbliches Secret. Nach etwa 4 Tagen an der einen Inoculationsstelle ausgebildetes Geschwür mit typischem Rand und Grund; auch für leise Berührung ist dasselbe sehr empfindlich. Im Geschwürseiter reichlich Streptobacillen; innerhalb von 3 Wochen allmähliche Vergrösserung bis zu Markstückgrösse, am 20. VI. mit Gewebe des Geschwürsrandes Inoculation ebenfalls auf der linken Bauchseite. Nach 3 Tagen hier typisches Ulcus, das ebenfalls sehr empfindlich war, im Eiter Streptobacillen (fast ausschliesslich in Eiterkörperchen eingeschlossen) enthielt und nur etwas schneller sich peripher ausbreitete. Ende Juni leichte Beschwerden in der linken Inguinalbeuge: dort eine schmerzhafte geschwollene Drüse fühlbar. Allgemeinbefinden etwas beeinträchtigt; leichte Kopfschmerzen, geringe Temperatursteigerung bis 37·6 und 37·9. Nach anfänglicher Besserung Zunahme der Schwellung und der Schmerzen. Entwickelung deutlicher Fluctuation, gleichzeitig Röthung und Infiltration der darüber liegenden Hautdecke in handtellergrosser Ausbreitung; leichte Berührung schon sehr schmerzhaft. Am 12. VII. Eröffnung mit doppelschneidigem Bistouri, reichliche Eiterentleerung, Jodoformvaselininjection, glatte Heilung. Der Buboeiter ist leider weder mikroskopisch, noch culturell untersucht worden.[1]

---

[1] Von den beiden Impfschankern ist eine Moulage angefertigt worden. Nr. 581 der Sammlung der Breslauer Hautklinik.

Beobachtung 2.

4. VIII. 1902. Patient O. L. mit typischen Ulcera mollia des inneren Präputialblattes und des Sulcus coronarius. Mikroskopisch wenig Streptobacillen. Inoculation positiv, mit Streptobacillenbefund; unter Cocaïnanästhesie Circumcision; Verimpfung des Materials wie oben. Am 6. VIII. 1902. Wiederum in der Nähe des Condenswassers auf jedem Röhrchen mehrere runde, glänzende, dunkelgraue bis schwärzliche, auf der Blutagaroberfläche im Ganzen verschiebliche und mit spitzer Platinnadel in toto abhebbare Colonieen. Dieselben bestanden mikroskopisch aus polymorphen Stäbchen (siehe unten), die sich nach Gram und bei Alkoholabspülung leicht entfärbten: kein Wachsthum auf den übrigen oben genannten Nährböden.

11. VIII. 1902. Fünfte Generation an der Unterbauchseite beiderseits reichlich inoculirt. Schon Abends, nach 9 Stunden, leichte Röthung um die Impfritzen. Diese selbst leicht geschwellt, feucht glänzend, am 12. VIII. früh deutlicher rosarother, leicht strahlig begrenzter Entzündungshof um beide Inoculationsstellen. Die Impfritzen sind mit dünnen gelben Borken bedeckt; im Verlaufe des 12. VIII. zeitweises Brennen und leichtes Jucken, am Abend die Entzündungserscheinungen stärker. 15. VIII. Inoculation links im Abheilen; Haut dort nur noch eben geröthet; zu einer eigentlichen Ulceration war es gar nicht gekommen. Inoculation der rechten Bauchseite scheint positiv; hier kleine runde Ulceration, deren infiltrirter leicht erhabener Rand von eigenthümlich dunkel sattrother Färbung ist. Palpation schmerzhaft. 20. VIII. 1902. Der periphere dunkelrothe Wall hat sich entsprechend der weiter fortgeschrittenen, centralen Einschmelzung ausgedehnt; bei Palpation ist derselbe äusserst empfindlich. Im Geschwürseiter finden sich bei jeder Untersuchung zum Theil in Eiterzellen eingeschlossene, kleinere und grössere, nicht Gram-beständige Stäbchen mit Polfärbung vom Aussehen der Eiter-Streptobacillen. Inoculation mit Geschwürseiter und mit Gewebe des Geschwürsgrundes an der rechten und linken Unterbauchseite. Diese Impfung führt nur zu vorübergehender Röthung entlang den Impfritzen und ist nach 3 Tagen glatt abgeheilt.

22. VIII. 1902. Der Impfschanker breitet sich weiter aus; im Geschwürseiter reichlich Streptobacillen. 2. Inoculation. Dieselbe hat denselben negativen Verlauf.

27. VIII. 1902. Der Impfschanker hat sich erheblich vergrössert; das fast 10 Pfennigstück-grosse Geschwür ist tief, zackig begrenzt, der Rand unterminirt. Seine Peripherie ist in fast Zweimarkstück-grosser Ausdehnung dunkelroth, infiltrirt. Im Eiter reichlich Streptobacillen. 3. Inoculation: wiederum an swei Stellen vorgenommen, ergiebt diesmal ein typisches Ulcus molle mit positivem Streptobacillenbefund.

28. VIII. 1902. Primärer Impfschanker im Ganzen unter Cocaïnanästhesie excidirt. Die eine Hälfte in Alkohol gehärtet, in Paraffin eingebettet, geschnitten und mit Boraxmethylenblau untersucht. Die Schnitte zeigen den von Unna beschriebenen Befund: Entlang den Gewebs- und Lymphspalten massenhaft grösstentheils in Ketten angeordnete Stäbchen, die ausschliesslich extracellulär liegen.

Die andere Hälfte wurde in der oben angegebenen Weise auf Blutagar verimpft. Am 30. VIII. auf mehreren Röhrchen typische Colonieen (Aus-

sehen, Farbe, Verschieblichkeit, mikroskopische Untersuchung) gewachsen. Kein Wachsthum auf anderen Nährböden.

25. IX. 1902. Mit der 15. Generation drei Inoculationen an der Unterbauchseite, von denen zwei zu einem kleinisch und mikroskopisch typischen Ulcus molle führten.

Das specielle bakteriologische Verhalten der Streptobacillen wurde an 4 Stämmen verschiedener Herkunft geprüft und ergab einheitliche Resultate.

Die Streptobacillen sind culturell charakterisirt durch ihr ausschliessliches Wachsthum auf Blutagar, in dem Condenswasser dieser Röhrchen und in nicht coagulirtem Kaninchen- und Menschenblut. Auf allen übrigen Nährböden fehlt jegliches Wachsthum. Für das Wachsthum auf Blutagar sind charakteristisch: graue bis dunkelgraue, glänzende, glattrandige Colonieen, die in den ersten 48 Stunden ein halbkugeliges Aussehen haben, sich aber nach 3 bis 4 Tagen in flache runde, etwas heller aussehende Scheiben verwandeln; die Verschieblichkeit dieser Colonieen in toto auf dem Nährboden, die Möglichkeit, sie mit spitzer Platinnadel im Ganzen abzuheben. Bei Verimpfung sind die Colonieen entsprechend ihrer zähen Consistens nur schwer gleichmässig zu verreiben. Auch bei reichlicher Ueberimpfung gehen meist nur eine beschränkte Anzahl von Colonieen auf, hauptsächlich jedoch in der Nähe des Condenswassers. Die Neigung nur in deutlich getrennten Einzelcolonieen zu wachsen, ist zwar unbestreitbar; indess kommt bei Benutzung ganz jungen Impfmateriales ein die ganze Blutagaroberfläche einnehmender Culturrasen nicht gar so selten vor, wie ich im Gegensatz zu Besançon u. s. w. betonen möchte; nur ist diesem Rasen eigenthümlich ein polycyklischer Rand und eine gebuckelte Oberfläche, Erscheinungen, die wohl ihren Grund haben in der geringen Neigung der Streptobacillencolonieen zur Confluenz.

Auch im Condenswasser der Blutagarröhrchen wachsen die Streptobacillen, aber nicht durchgängig. Sie trüben dasselbe leicht und bilden einzelne Flocken.

Endlich wachsen die Streptobacillen noch, aber ebenfalls nicht durchgängig im Kaninchen- oder Menschenblut, das in der Weise gewonnen wird, dass je 2 bis 3 ^{ccm} Blut in sterilen Reagensgläsern aufgefangen wird.

Mikroskopisches Verhalten der gezüchteten Streptobacillen.

1. Blutagar: Die Blutagarcolonieen zeigen im hängenden Tropfen kurze Stäbchen, die zum Theil leicht granulirt sind und keine Eigenbewegung besitzen. Soweit dicht gedrängte Bacillenhaufen zur Beobachtung kommen, sind dieselben meist in parallelen Zügen angeordnet, die sich in den verschiedensten Richtungen kreuzen und sehr häufig einen

gewundenen Verlauf nehmen. Diese Stäbchen sind mit fast allen Farbstoffen leicht zu tingiren, geben die Farbe aber an Alkohol sehr schnell ab und sind geradeso wie die Gonokokken völlig Gram-unbeständig.

In einem guten Ausstrichpräparat fällt ihre grosse Polymorphie auf. Von kleinsten an Kokken erinnernden, aber von diesen durch ihre eckige Begrenzung unterschiedenen Kurzstäbchen, finden sich alle Uebergänge bis zu 2 bis 3 μ langen Stäbchen, die fast sämmtlich gleichmässig gefärbt sind, abgerundete, aber auch scharfe Ecken haben. Die längeren Exemplare sind häufig leicht gekrümmt, alle übrigen sind gerade und haben nicht selten eine geringe seitliche Einschnürung. Alle diese verschiedenen Formen von Stäbchen haben die Neigung zu paralleler Lagerung und zur Bildung kurzer Ketten von meist leicht gekrümmtem Verlauf. (Vergl. Fig. 1.)



Fig. 1.
Ausstrich von Blutagarcolonieen.



Fig. 2.
Ketten in Condenswasser gewachsen.

2. Condenswasser. Im Condenswasser finden sich, sofern wie gesagt ein Wachsthum eintritt, die von Besançon u. s. w. beschriebenen langen, oft mehrere Gesichtsfelder einnehmenden Ketten mit vielfach verschlungenen Windungen. Im hängenden Tropfen sind dieselben völlig unbeweglich; gefärbt bestehen sie zum Theil aus deutlich getrennten Stäbchen, oft mit Zwischenräumen, die an die bei Milzbrand beobachteten erinnern, zum Theil sieht man nur gleichmässig gefärbte Linien, die auch wieder einen geschlängelten Verlauf haben. Diese Condenswasserketten lassen sich in vielen Generationen von Condenswasser zu Condenswasser verimpfen und geben, auf Blutagar übertragen, die oben beschriebenen typischen Culturen, die ihrerseits nie wieder solche lange Ketten zeigen. Ich möchte an dieser Stelle erwähnen, dass die in den älteren Generationen

auf Blutagar nur kümmerlich und spärlich zur Entwickelung gelangenden Streptobacillen nach ein- bis zweimaliger Uebertragung in Condenswasser eine Auffrischung ihrer Vitalität zu erhalten scheinen, denn alsdann kommen die Streptobacillen auf dem Blutagar in zahlreichen üppigen Colonieen zur Entwickelung, die, weiter verimpft, Neigung zur Rasenbildung haben. (Vergl. Fig. 2.)

3. Nicht coagulirtes Blut. Hierin wachsen die Streptobacillen in kürzeren, sehr häufig S-förmig gekrümmten Ketten, die ebenfalls im Ganzen gefärbte, geschlängelte Linien zeigen, aber doch öfter als im Condenswasser die Zusammensetzung aus Einzelstäbchen erkennen lassen und ab und zu die von Besançon als regelmässig hingestellte Polfärbung aufweisen. Sie sind nur in wenigen Generationen in diesem Nährboden am Leben zu erhalten, geben aber, in der 1. und 2. Generation auf Blutagar verimpft, die für diesen Nährboden typischen Colonieen, ebenfalls ohne Bildung längerer Ketten. (Vergl. Fig. 3.)



Fig. 3.[1] Ketten, in nicht coagulirtem Blut gewachsen.

4. Für die Lebensdauer der Streptobacillen in nicht coagulirtem Blut und im Condenswasser geben Besançon u. s. w. eine Dauer von wenigen Tagen an. In diesem Punkte befinde ich mich mit den genannten Autoren in völliger Uebereinstimmung. Für die Blutagarculturen geben dieselben merkwürdiger Weise eine Ueberimpfbarkeit noch nach $2^1/_2$ bis 3 Wochen an, eine Angabe, die ich nicht bestätigen kann, und die schon nach dem mikroskopischen Verhalten älterer Streptobacillenculturen zweifelhaft erscheinen muss. Sieht man doch selbst auf sehr reichlich beschickten Objectträgern von 5 bis 6 Tage alten Culturen nur vereinzelte gut erhaltene Stäbchen inmitten einer körnigen amorphen Masse. Ueberimpfungen solcher Culturen ergeben denn auch durchweg negative Resultate.

5. Alle Thierimpfungen blieben gänzlich erfolglos. Mäuse intraperitoneal inficirt, starben zwar theilweise; in Blut- und Organausstrichen waren aber keine Streptobacillen aufzufinden. Bei Meerschweinchen, die in die rasirte Bauchhaut inoculirt wurden, trat keinerlei Reaction der Impfstellen auf. Nach intraperitonealen Injectionen blieben die Thiere dauernd munter, ebenso wie Kaninchen bei intravenösen Injectionen.

---

[1] Beistehende Bilder sind gezeichnet mit homog. Immersion $^1/_{12}$ Zeiss, Ocular II. Färbung mit verdünnter Carbolfuchsinlösung.

Zum Schlusse seien noch einmal kurz die für das bakteriologische Verhalten der Streptobacillen charakteristischen Merkmale kurz zusammengestellt.

1. Die Streptobacillen wachsen ausschliesslich auf Blutagar, Blutagarcondenswasser und nicht coagulirtem Blut (Kaninchen, Mensch).

2. Sie bilden charakteristische Colonieen auf Blutagar (Verschieblichkeit in toto, Abhebbarkeit der ganzen Colonie mit spitzer Platinnadel).

3. Die Sreptobacillenculturen auf Blutagar bestehen aus polymorphen Stäbchen mit Neigung zu paralleler und reihenweiser Lagerung, sind im hängenden Tropfen völlig unbeweglich und entfärben sich sehr leicht nach Gram.

4. Im Blutagarcondenswasser bilden die Streptobacillen längere, im nicht coagulirten Blut kürzere Ketten.

5. Uebertragungsversuche auf Mäuse, Meerschweinchen und Kaninchen bleiben negativ.

6. Auf Menschen übertragen, rufen diese Culturen, auch wenn dieselben durch eine Reihe von Generationen auf Blutagar gezüchtet waren (bis zur 15.) typische Ulcera mollia hervor.

Zum Schlusse ist es mir eine angenehme Pflicht, auch an dieser Stelle Hrn. Geheimrath Prof. Dr. Neisser für sein Interesse und seine Unterstützung bei dieser Arbeit meinen besten Dank aussprechen zu dürfen.

Hrn. Dr. Baermann und Hrn. Dr. Freiherr Cederkreutz aus Helsingfors danke ich ebenfalls für ihre Unterstützung.

Litteratur-Verzeichniss.

1. Ch. Andry, Bactériologie clinique du chancre simple. *Gaz. hebdom de méd. et chir.* 1893. III. Nr. 9.

2. F. Besançon et V. Griffon, Le sang gélosé comme milieu de culture pour les microbes qui ne se développent pas sur les milieux usuels *Congrès intern. de médecine.* 4. Aug. 1900. Section de Bactériologie.

3. F. Besançon, V. Griffon et le Sourd, Culture du microbe du chancre mou. *Soc. de Biologie.* Séance du 8. XII. 1900 und *Presse médicale.* 1900. Nr. 102. — Recherches sur la culture du bacille de Ducrey. *Annal. de Dermatol. et de Syph.* 1901. p. 1—20.

4. Brault, Traitement des adénites inguinales à forme aigue et subaigue. *Lyon médical.* 1894. Nr. 9 u. 10. p. 287. u. 330.

5. Buschke, Ueber die Pathogenese des weichen Schankers. *Verhandlungen der deutschen dermat. Gesellschaft.* V. Congress. Graz 1896. S. 512.

6. B. Cheinisse, Contribution à l'étude bactériologique du chancre mou. *Annal. de Dermat. et de Syph.* 1894. p. 277.

7. Colombini, Sul microbe dell' ulcera venerea. *Comm. clin. delle mal. cut. et gen.* 1893. — Sul rapporte dell' ulcus molle etc. *Ebenda.* 1894. — Nuove richerche sperimentale sullo Streptobacillo dell' ulcera venerea. Siena 1894. — Nuove richerche sperimentale sullo Streptobacillo dell' ulcera venerea. *Il Morgagni* 1895. — Neue Untersuchungen über den Streptobacillus des venerischen Geschwüres. *Intern. klin. Rundschau.* 1894. Nr. 31. — Einige Worte über den Streptobacillus des weichen Schankers. *Monatshefte für prakt. Dermatologie.* 1896. Bd. XXIII. S. 84. — Le diagnosi bacteriologica dell' ulcera venerea. *Gaz. degli Osped.* 1896. Nr. 25.

8. Damany, Le bacille de chancre mou. *Gaz. hebdom. de méd. et de chir.* 1895, Januar.

9. Aug. Daub, Ueber Ulcus molle und seinen Erreger. *Inaugural-Dissertation.* Bonn 1894.

10. W. Dubreuilh et Lasnet, Étude bactériologique sur le chancre mou et le bubon chancreux. *Arch. clin. de Bordeaux.* 1893. Nr. 11. — Ref. *Annal. de Dermat.* 1894. S. 607.

11. Aug. Ducrey, Experimentelle Untersuchungen über den Ansteckungsstoff des weichen Schankers und über die Bubonen.. *Monatshefte für prakt. Dermatologie.* 1889. Bd. II. Nr. 9. S. 387. — Recherches expérimentales sur la nature intime du principe contagieux du chancre mou. *Congrès intern. de Dermatol. et de Syphilis.* Paris 1889. — Ill virus dell' ulcera venerea no è stato ancora cultivato. *Giorn. int. de sc. med.* 1889. Nr. 1. — Richerche sperimentali sulla natura intima dell' contagio

dell' ulcera venerea e sulla patogenesi de bubons venereo. Milano 1889. — Noch einige Worte über das Wesen des einfachen contagiösen Geschwüres. *Monatsh. für prakt. Dermatologie.* 1895. Bd. XXI. Nr. 2. S. 57.

12. A. Favre et L. Babegat, Der Bacillus des venerischen, gangränösen Schankers und der Bacillus des Hospitalbrandes. Virchow's *Archiv.* 1896. Bd. CXLV.

13. Primo Ferrari, Le bacille de chancre mou. *Communication à l'Académie Gioenia*, faite le 26. VII. 1885. Ref. *Annal. de Dermat. et de Syph.* 1885. p. 759.

14. P. Gibert, Contribution al estudio etiologico de chancro blando. *Gaz. sanit. de Barcelona.* 1892. Ref. *Annal. de Dermat.* 1893. p. 531.

15. J. Himmel, Contribution à l'étude de l'immunité des animaux vis-à-vis du bacille du chancre mou. *Annales de l'Institut Pasteur.* 1902.

16. J. Jadassohn, Das Ulcus molle. Epstein-Schwalbe's *Handbuch.* Bd. III. Thl. I. S. 598.

17. A. Jordan, Ueber die Mikroorganismen des Ulcus molle. *St. Petersburger med. Wochenschrift.* 1896. Nr. 1.

18. Jullien, Sur la culture du bacille du chancre mou. Société 8. XII. 1898. *Annal. de Dermat. et de Syph.* 1898. p. 1116.

19. R. Krefting, Ueber die für Ulcus molle specifische Mikrobe. *Archiv für Dermatologie u. Syphilis.* 1892. Bd. XXIV. Ergänzungsheft S. 41. — Sur le microbe du chancre mou. *Annal. de Dermat. et de Syph.* 1893. p. 167 et 836. — Virulente Bubonen und der Ulcus molle-Bacillus *Archiv für Dermatologie und Syphilis.* 1897. Bd. XXXIX. S. 51.

20. E. Lang und K. Ullmann, Das venerische Geschwür und die im Verlaufe desselben entstehenden Leistenbubonen. Lubarsch-Ostertag. 1896. III. Jahrg. S. 283.

21. Lasnet, Étude bactériologique du chancre mou. et du bubon. chancreux. *Thèse de Bordeaux.* 1894.

22. Lenglet, Culture pure du bacille de Ducrey. *Bulletin médicale.* 1898. p. 1051. — Note sur le Bacille de Ducrey et sur les milieux humanisés. *Annal. de Dermat. et de Syph.* 1901. p. 209.

23. G. Letzel, Das venerische Geschwür u. s. w. *Handbuch der Harn- und Sexualorgane* (Oberländer). 1894. Bd. IV. S. 163.

24. De Luca, Il micrococco dell' ulcera molle. *Gaz. degli osped.* 1886. 38—41. *Giornale ital. delle mal. ven. et della pelle.* 1886. IV. Ref. *Archiv für Dermatol.* 1886. S. 902.

25. Istamanoff und Asbianz, Zur Bakteriologie des weichen Schankers. *Protokoll der Kaiserl. kaukas. med. Gesellschaft.* 1. XII. 1897. Nr. 10.

26. Mermel, Le microbe du chancre mou. *Arch. génér. de médecine.* 1893, Aug.

27. Ch. Nicolle, Recherches sur le chancre mou. *Thèse de Paris.* 1893. Nr. 80. Ref. *Annal. de Dermat. et de Syph.* 1892. p. 818.

28. Ch. Nicolle et Veniot, *La médecine moderne.* 1893. 26. VII.

29. O. Petersen, Ulcus molle. *Archiv für Dermatologie.* 1894. Bd. XXIX. S. 419. — Des microbes du chancre mou. *Wratsch.* 1893. Nr. 5.

30. W. Petersen, Ueber Bacillenbefunde beim Ulcus molle. *Centralblatt für Bakteriologie.* 1893. Bd. XIII. S. 743.

31. Petrini de Galatz, Le bacille de Ducrey et les inoculations en serie du chancre simple. *IV. Congress der deutschen dermatol. Gesellschaft in Breslau.*

32. Ch. E. Quinquaud et Nicolle, Sur le microbe du chancre mou. Société 7. VII. 1892. *Annal. de Dermat. et de Syph.* 1892. p. 818.

33. Conrad Reichel, Ueber das Contagium des Ulcus molle und Ulcus serpiginosum. *Inaugural-Dissertation*. Freiburg 1896.

34. Rivière, Sur le bacille du chancre mou. Communication à la Société d'anat. et de phys. de Bordeaux. (Séance 17. IV. 1893.) *Journal des connaissances médicales*. 1893, 4. V. Nr. 18.

35. Schejnis, *Wratsch*. 1893. Nr. 48. Ref. Virchow-Hirsch's *Jahresber*. 1893. S. 594.

36. Rich. Simon, Untersuchungen über die Aetiologie des Ulcus molle. *Inaug.-Dissertation*. Leipzig 1894.

37. Taylor, Die Aetiologie des weichen Schankers. *Med. News*. 1891, 5. XII.

38. Tinner, Das Contagium des weichen Schankers *Orvosi Hetilop*. 1896. Nr. 47.

39. P. G. Unna, Der Streptobacillus des weichen Schankers. *Monatshefte für prakt. Dermatologie*. 1892. Bd. XIV. Nr. 12. S. 485. — Die verschiedenen Phasen des Streptobacillus ulceris mollis. *Ebenda*. 1895. Bd. XX. S. 485 und Bd. XXI. S. 61. — Note communiquée par le Dr. Pusey à la soc. franç. de derm. Séance du 9. VI. 1892. — Bacille pathogène du chancre mou. *Annal. de Derm*. 1892. p. 780.

40. Welander, Versuch einer Abortivbehandlung der Bubonen. *Archiv für Dermatologie*. 1891. Bd. XXIII. S. 43.

41. M. v. Zeissl, Ueber den gegenwärtigen Stand der Erkenntniss des Schankergiftes. *Wiener klin. Wochenschrift*. 1896. Nr. 2 u. 3. — Ueber den Ducrey'schen Bacillus, den Erreger des venerischen Geschwüres. Zusammenfassende Uebersicht. *Centralblatt für Bakteriologie*. 1902. Bd. XXXI. Nr. 6. S. 169.

[Aus dem Institut für Infectionskrankheiten zu Berlin.]
(Director: Geh. Med.-Rath Prof. Dr. R. Koch.)

Ueber die Entwickelung der Tsetseparasiten in Säugethieren.

Von

Dr. **Erich Martini**, Marinestabsarzt,
commandirt zum Königl. Institut für Infectionskrankheiten.

(Hierzu Taf. III.)

Im Juni 1902 fand ich bei einem Barbapony von Togo, zu dessen Untersuchung der Director des hiesigen zoologischen Gartens, Hr. Dr. Heck, mich aufgefordert hatte, die Parasiten der Tsetsekrankheit. Es ist wohl zweifellos, dass aus Afrika schon früher tsetsekranke Thiere gelegentlich in zoologische Gärten gebracht und dort, ohne dass ihre Krankheit erkannt wurde, daran verendet sind; wissenschaftlich festgestellt wurde sie mit obigem Blutbefunde des Barbaponys in Europa zum ersten Male, ein sprechendes Zeichen dafür, dass die mörderische, bereits seit mehreren Jahren in ihrem Wesen bestimmte Seuche keine Neigung hat, in unserem Erdtheil Fuss zu fassen.

Die Tsetsekrankheit wurde bekanntlich 1895 von Bruce (1) in Zululand als eine durch besondere Parasiten erzeugte und durch Vermittelung einer Stechfliege, der Tsetsefliege (Glossina morditans), auf Pferd, Rind und Hund übertragbare Seuche erkannt. Bruce gelang auch der Nachweis der Seuche bei Kuduantilopen, Wildebeeste, Buschbock, Büffel und Hyäne, freilich nicht dadurch, dass er in dem Blute dieses Wildes selbst die Tsetseparasiten fand, wohl aber dadurch, dass es ihm glückte, durch subcutane Einspritzung von Blut solcher Thiere bei Hunden die tödtliche, durch das Vorhandensein der typischen Parasiten charakterisirte Seuche

zu erzielen. Alsbald nach diesen Entdeckungen, noch in demselben Jahre, wurden diese Parasiten in Blutpräparaten, die durch Vermittelung des Auswärtigen Amtes dem Institut für Infectionskrankheiten aus Togo zugesandt waren, nachgewiesen; ebensó fand Robert Koch (2) sie in Rindern gelegentlich seines Aufenthaltes in Deutschostafrika 1897. Damals gab er auch das Immunsirungsverfahren gegen diese Seuche an und bewies die Zuverlässigkeit desselben durch mehrere erfolgreiche Versuche an Rindern, Versuche, denen sich die später von Schilling (3) in Togo angestellten bestätigend anreihten. Von anderen Forschern beschäftigten sich noch mit dem Studium der Seuche Durham, Kanthack, Blandford (4), Plimmer, Bradford (5), Laveran, Mesnil (6) und Sander (7). Die Arbeiten dieser bezogen sich in Sonderheit auf den Entwickelungsgang der Tsetseparasiten; auch vervollständigten sie die Zahl der für die Krankheit empfänglichen Thiere, als da sind Ratten, Mäuse, Katzen, Kaninchen, Wiesel, Igel, Esel, Schafe, Ziegen und in letzter Linie Meerschweinchen.

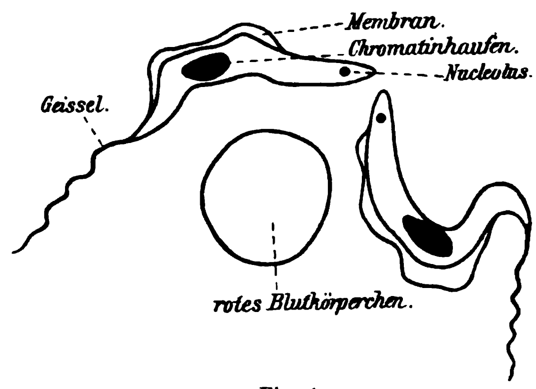


Fig. 1.

Es erübrigt hier, den von den genannten Autoren genau geschilderten Gang der Krankheit, die unter hohen Fiebererscheinungen, Anämie, allmählicher Entkräftung wohl fast stets den Tod der empfänglichen Thiere herbeiführt, näher auszuführen; im Folgenden will ich nur einen Beitrag zu der Entwickelungsgeschichte der Tsetseparasiten in den für die Krankheit empfänglichen Thieren geben und ihn durch sorgfältig ausgewählte mikrophotographische Bilder einzelner Entwickelungsstufen belegen.

Die Tsetseparasiten (Fig. 1), Trypanosomen, im Blute lebende Flagellaten, sind, wie oft beschrieben, fischartig aussehende Gebilde; ihre Länge beträgt etwa das $2^1/_2$- bis 3 fache des Durchmessers eines rothen Blutkörperchens. Zu unterscheiden ist an ihnen ein vorderes mit Geissel versehenes und ein hinteres abgestumpftes Ende. Letzteres ist meist

stumpfer, als das entsprechende der Ratten-, Surra- und Maldecaderas-trypanosomen. Längs einer Seite zieht sich flossenartig eine Flimmermembran. An dem stumpfen Ende ist bei Anwendung geeigneter Färbemethoden, z. B. der Romanowskyfärbung, ein leuchtend roth gefärbter Nucleolus- und etwa in der Mitte des Körpers ein ebenso gefärbter Chromatinhaufen zu erkennen. Der äussere Rand der Flimmermembran geht vorn in die Geissel über und endet hinten an einer hellen Zone, die den Nucleolus umgiebt.

Die Parasiten bewegen sich in der Weise, dass das Geisselende in schraubenartigen Windungen sich vorwärts schlängelt, wobei die seitenständige Membran undulirende Bewegungen ausführt.

Die Vermehrung der Parasiten im Blute geschieht nach Bruce durch einfache Theilung — er drückt sich nicht genauer aus —, nach Plimmer und Bradford durch Quertheilung sowie auch durch Conjugation, nach Laveran und Mesnil allein durch Längstheilung.

Mit dieser strittigen Frage beschäftigte ich mich letzthin gelegentlich täglicher Blutuntersuchungen der verschiedensten für Tsetse empfänglichen Thiere, Ratten, Mäuse, Meerschweinchen, Kaninchen, Hunde, Esel, Pferde. Ich untersuchte zunächst frisches parasitenhaltiges Blut in physiologischer Kochsalzlösung. Wohl sah ich hierbei die von Laveran und Mesnil als Vorstadien der Theilung angegebenen dicken Formen, ebenso auch solche mit zwei Membranen; indes das weitere Verfolgen der Entwickelung war durch zwei Umstände sehr erschwert; erstens befanden sich in der Nähe der beobachteten stets viele andere Trypanosomen, die durch ihr Schwirren die genaue Beobachtung störten; und zweitens erwies sich die Kochsalzlösung nicht als indifferent; die Parasiten büssten alsbald von ihrer Bewegungsfähigkeit ein, die sie im natürlichen Medium hatten, und zwar ganz besonders schnell, sobald, um die Parasiten — zwecks besserer Beobachtung — möglichst vereinzelt zu Gesicht zu bekommen, stärkere Verdünnungen mit Kochsalzlösung angewandt waren; die weitere Beobachtung entsprach somit durchaus nicht mehr den natürlichen Verhältnissen. Bald kamen Verklumpungen zu Stande, rosettenartige Figuren bildeten sich an Stellen, an denen gerade viele Trypanosomen nahe bei einander zu liegen kamen, und erweckten damit den Anschein von Vermehrungsformen, wie sie für das Trypanosoma Lewisi und das Trypanosoma des Mal de caderas (8) beschrieben sind. Bei Erwärmung des Objectträgers hielt sich die natürliche Beweglichkeit der Parasiten nur wenig länger. Die Beobachtung im frischen Blute wurde aus diesen Gründen schliesslich aufgegeben.

Ich beschränkte mich auf Untersuchungen im gefärbten Präparate und zwar noch folgenden Erwägungen. Bekanntlich findet im Thierkörper

kurz vor oder gleichzeitig mit hoher Temperatursteigerung eine bedeutende Vermehrung der Parasiten statt; die Parasiten vermehren sich immer weiter bis kurze Zeit vor den Abfall des Fiebers, das z. B. bei Pferden oft die Temperatur von 41 ⁰ Celsius übersteigt, eine Höhe, welche die Parasiten auf die Dauer nicht ertragen können (Laveran und Mesnil); ihre Zahl nimmt alsdann ganz erheblich ab; es kommen fieberlose Tage, an denen zeitweilig keine Parasiten im peripheren Blute nachzuweisen sind. Wie dieses nahezu plötzliche Zugrundegehen der Parasiten zu Stande kommt, welches ihre Reste sind, ob sie in bestimmten Organen, z. B. der Milz, — in dem Organ, das bei der Krankheit am meisten in Mitleidenschaft gezogen ist, wie sich dies in mächtiger Schwellung äussert, — abgelagert werden, darüber herrschte zur Zeit völliges Dunkel; auch war es immer noch nicht klar, welche Bedeutung die vereinzelten nahezu kugelrunden Formen, sowie die mit einer Vacuole am stumpfen Ende versehenen (Fig. 2) haben, beides Arten, die während des Fiebers beobachtet werden, ob sie als Zerfallsformen — wie dies wahrscheinlich ist — oder als besondere Entwickelungsformen (Plimmer und Bradford) aufzufassen sind. Ebenso wenig fand sich ein Anhalt dafür, dass die eine oder die andere als eine für „ektogene Entwickelung in einem Zwischenwirthe“ bestimmte Form auch nur zu vermuthen ist. Die letztere Frage dürfte sich nur an den Orten entscheiden lassen, an denen der Zwischenwirth, die Tsetsefliege, lebt. Ich konnte mich eben deshalb nur auf die Frage der endogenen Fortpflanzung der Tsetseparasiten beschränken und benutzte als zweiten Fingerzeig für das Studium dieses Vorganges die Thatsache, dass ihre gewaltigste Vermehrung kurz vor dem Tode der Thiere stattfindet. In dieser Zeit und auf der Fieberhöhe hatte ich somit Vermehrungsformen zu erwarten. In der That, ich fand zu diesen Zeiten bei Pferden, Eseln, Hunden, Kaninchen die Formen, wie sie am genauesten Laveran und Mesnil beschrieben haben, stets in grosser Zahl, während ich solche in den fieberfreien Perioden, so lange die Thiere noch nicht im Endstadium der Krankheit sich befanden, kaum jemals zu Gesicht bekam; bei Ratten und Mäusen sah ich diese Formen mit solchen, die sich noch nicht zur Theilung anschickten, fast gleichmässig zu allen Zeiten vertheilt, wie ja diese Thiere, sobald die Parasiten einmal in grosser Zahl sich bei ihnen eingestellt haben, sie bis zu ihrem Tode dauernd in enormer Zahl, in steter Vermehrung führen. Die beiden letzteren Thierarten, wie auch die für Tsetse wenig empfänglichen Meerschweinchen, blieben deshalb ausser Betracht.

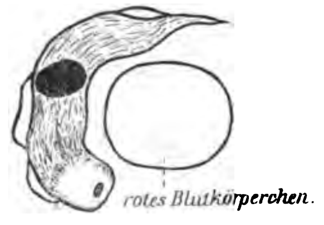


Fig. 2.

Bei den anderen genannten Thieren liessen sich die Theilungformen unter einfacher Manson'scher Methylenblaufärbung, deutlicher mit Romanowskyfärbung — beweisender in Folge der Chromatinfärbung — erkennen, und zwar in den verschiedensten Stadien, die ich schematisch in folgender Weise darstellen will.

Im Stadium I findet Verbreiterung des Chromatinhaufens und des Nucleolus statt; die Geissel wird dicker; der Nucleolus erscheint oft als dicker rother Strich; der Chromatinhaufen sieht aufgelockert aus (Fig. 3).



Fig. 3. Fig. 4.

Im Stadium II bestehen zwei Chromatinhaufen und zwei Nucleolen; die beiden ersteren, wie die beiden letzteren liegen unter sich nicht neben, sondern hinter einander; mitunter ist bereits ein Stück der Flimmermembran getheilt (Fig. 4).



Fig. 5. Fig. 6.

Im Stadium III sind ausser obigen Einzelheiten zwei Flimmermembranen zu erkennen (Fig. 5).

Im Stadium IV sind zwei Geisseln erkennbar, eine meist kürzer als die andere (Fig. 6).

Im Stadium V hängen die jungen Parasiten nur noch mit den stumpfen Enden zusammen; gelegentlich ist einer der jungen Parasiten bereits in weiterer Theilung (Laveran und Mesnil). Es bedarf nur

noch des Anziehens der vorwärtsstrebenden Geisseln, und die jungen Parasiten sind von einander getrennt.

Die oben geschilderten Stadien sind auf den von Prof. Zettnow nach Romanowsky gefärbten und von ihm selbst photographirten anliegenden Präparaten deutlich zu erkennen.

Eine andere Theilungsform als die geschilderte, z. B. eine solche durch Quertheilung oder Conjugation, sah ich nie, weder im peripheren noch im Herzblut, noch in anderen Theilen.

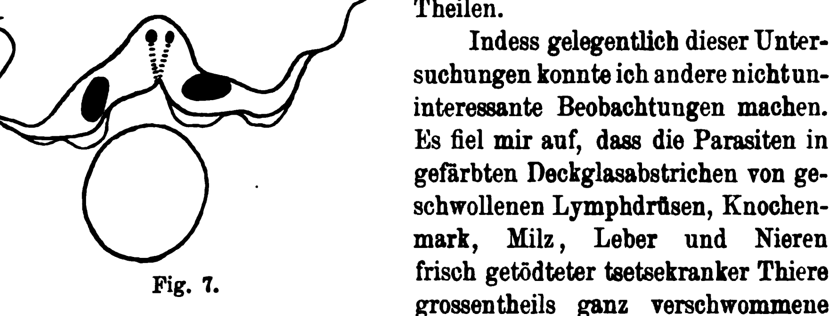


Fig. 7.

Indess gelegentlich dieser Untersuchungen konnte ich andere nicht uninteressante Beobachtungen machen. Es fiel mir auf, dass die Parasiten in gefärbten Deckglasabstrichen von geschwollenen Lymphdrüsen, Knochenmark, Milz, Leber und Nieren frisch getödteter tsetsekranker Thiere grossentheils ganz verschwommene Umrisse hatten; dies gilt weniger für die in Leber und Nieren — woselbst neben solchen Formen noch ziemlich viele scharf begrenzte vorhanden waren —, als für die in Lymphdrüsen, Knochenmark und vor allem für

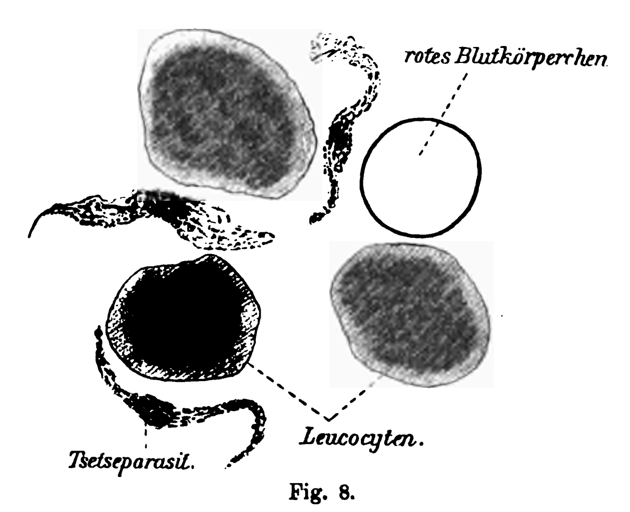


Fig. 8.

die in der Milz befindlichen, unter denen ich andere als jene verwaschenen Formen überhaupt nicht sah. Von einigen dieser war — bei Romanowskyfärbung — bloss Nucleolus, Chromatinhaufen, letzterer stark aufgelockert, und Geissel zu unterscheiden; das Protoplasma deutete sich mit kleinen

Körnchen in ihrer Umgebung an; von anderen war nur noch ein schmaler Saum mit angedeutetem Nucleolus und Chromatinhaufen zu erkennen (Fig. 8).

Es handelt sich hier allem Anschein nach um Zerfallsformen. Ich bin deshalb der Ansicht, dass an diesen Stellen in Leber, Nieren, mehr noch in Knochenmark, Lymphdrüsen und vornehmlich in der Milz die ständige Hauptzerstörung, sowie Assimilation der Tsetseparasiten stattfindet, eine dauernde causa nocens, durch welche die gewaltige Hyperplasie der Milz, die um so bedeutender ist, je länger das tsetsekranke Thier sich hinschleppt, ihre Erklärung finden kann. Diese Deutung scheint um so naheliegender, als es trotz zahlreicher Experimente (Bruce, Laveran und Mesnil) noch Niemandem gelungen ist, ein Tsetsetoxin zu bestimmen, das für diese Schwellungen verantwortlich gemacht werden kann. Hinzufügen will ich noch, dass einige Stunden nach dem Tode des Thieres — laut Untersuchung gefärbter Deckglasausstriche dieser Theile — von den



Fig. 9. Fig. 10.

dortigen Trypanosomen nur noch ganz vereinzelte Spuren vorhanden sind, eine Erscheinung, die sich am unzweideutigsten in geschwollenen Lymphdrüsen, Knochenmark und besonders in der Milz zeigt, während sie im Blute des todten Thieres noch mindestens 24 Stunden deutlich erkennbar — wenn auch meist gequollen und abgerundet (Fig. 9) — sich zahlreich halten. Im Blute kommt es schliesslich zu den erwähnten Verklumpungen von mehreren Parasiten, die dann den Eindruck von Vermehrungsformen machen können (Fig. 10).

Zum Schluss seien noch einzelne Beobachtungen erwähnt, welche ich an Stechfliegen, Stomoxys calcitrans, machte, die tsetseparasitenhaltiges Blut gesogen hatten. Die Fliegen wurden im Zimmer bei etwa 22 ° C. gehalten. Von Zeit zu Zeit wurden mehrere getödtet und unsersucht. Dabei zeigte es sich, dass noch nach 23 Stunden die Tsetseparasiten reichlich an Zahl mit ihrer natürlichen Beweglichkeit, anscheinend ungeschädigt, im Mageninhalt umherschwirrten. Theilungsformen kamen mir

niemals zu Gesicht. Am Tage darauf war das eingesogene Blut verdaut; Tsetseparasiten sah ich nicht mehr, weder im Magen- noch im Darminhalt.

Infectionsversuche durch Stechenlassen solcher inficirter Fliegen an Hunden misslangen. Auch ist uns seither keines von den Thieren, Pferden und Eseln, die neben den Tsetsekranken standen und wie diese von Stomoxys calcitrans stets wimmelten, an Tsetse erkrankt.

So ist es uns denn nicht gelungen, in den Stomoxys calcitrans [1], die seiner Zeit von Livingsthone und neuerdings von Sander als Ueberträger der Tsetsekrankheit genannt sind, eine Entwickelung der Tsetseparasiten zu finden, ebenso wenig wie Bruce dies mit der Tsetsefliege, Glossina morsitans, geglückt ist; hingegen habe ich die Ansicht von Laveran und Mesnil hinsichtlich der „Vermehrung der Tsetseparasiten in ihren eigentlichen Wirthen, Pferden, Hunden u. s. w., durch Längstheilung“ bestätigen und als die Hauptstätte des Zugrundegehens der Tsetseparasiten die Milz feststellen können.

[1] Bei letzteren Versuchen war Oberarzt Dr. Ahlbory betheiligt.

Litteratur-Verzeichniss.

1. Bruce, *Preliminary Report on the Tsetse Fly disease or Nagana in Zululand.* Ubombo, Zululand, December 1895. — *Further Report on the tsetse.*

2. Robert Koch, *Reiseberichte über Rinderpest, Bubonenpest in Indien und Afrika, Tsetse- oder Surrakrankheit, Texasfieber, tropische Malaria, Schwarzwasserfieber.* Berlin 1898. S. 66. — Ein Versuch zur Immunisirung von Rindern gegen die Tsetsekrankheit (Surra). *Deutsches Colonialblatt.* 1901. Nr. 24.

3. Schilling, Bericht über die Surrakrankheit der Pferde. *Centralblatt für Bakteriologie.* 1901. Bd. XXX. Abth. I. — Bericht über die Surrakrankheit der Rinder im Schutzgebiete Togo. *Deutsches Colonialblatt.* 1902. Nr. 14.

4. Kanthack, Durham and Blandfort, *Report made to the Tsetse fly committee of the royal society of observations and experiments carried out from Novbr. 1896 to August 1898.*

5. Plimmer and Bradford, Vorläufige Notiz über die Morphologie und Verbreitung des in der Tsetsekrankheit („Fly disease" oder „Nagana") gefundenen Parasiten. *Centralblatt für Bakteriologie.* 1899. Bd. XXVI. Abth. I.

6. Laveran et Mesnil, De l'évolution du Nagana et de sa variabilité suivant les espèces animales. *Extrait du Bulletin de l'Académie de médecine.* Séance du 3 Juni 1902. — *Recherches morphologiques et expérimentales sur le trypanosome du Nagana ou maladie de la mouche tsétsé.*

7. Sander, *Beiträge zur afrikanischen Tsetsekrankheit.* Vortrag in Section II des Deutschen Colonialcongresses 1902.

8. Voges, Das Mal de caderas. *Diese Zeitschrift.* 1902. Bd. XXXIX.

Erklärung der Abbildungen.

Tafel III.

Figg. 1 bis 3. Beginnende Theilung; Fig. 1 beim Hund im Fieber; Figg. 2 und 3 beim Kaninchen 24 Stunden vor dem Tode. Nucleolus verbreitert, Chromatinhaufen aufgelockert; Geissel verdickt.

Figg. 4 bis 7. Weiteres Stadium der Theilung. Fig. 4 beim Pferd 8 Stunden vor dem Tode; Fig. 5 Kaninchen 24 Stunden vor dem Tode; Figg. 6 und 7 Pferd 8 Stunden vor dem Tode. 2 Nucleoli, 2 Chromatinhaufen.

Figg. 8 und 9. Weiteres Stadium. Fig. 8 beim Hund im Fieber; Fig. 9 Kaninchen 24 Stunden vor dem Tode. 2 Flimmermembranen; Bild 7 en face, Bild 8 im Profil.

Figg. 10 bis 12. Weiteres Stadium. Beim Kaninchen 24 Stunden vor dem Tode. 2 Geisseln.

Figg. 13 und 14. Nächstes Stadium. Fig. 13 beim Kaninchen 24 Stunden vor dem Tode; Fig. 14 Pferd 8 Stunden vor dem Tode. Die jungen Parasiten mit den stumpfen Enden noch breit zusammenhängend. In Bild 14 beginnt bei dem einen jungen Parasiten bereits eine neue Theilung; daher sind 3 Nucleoli sichtbar.

Fig. 15. Runde Form des Tsetseparasiten im Blute einer Hausmaus 12 Stunden nach dem Tode.

Fig. 16. Verklumpung mehrerer Tsetseparasiten im Blute einer Hausmaus 12 Stunden nach dem Tode.

Fig. 17. Verklumpung zahlreicher Tsetseparasiten, den Eindruck radiärer Theilung erweckend, im Blute einer Hausmaus 8 Stunden nach dem Tode.

Figg. 18 und 19. Die jungen Parasiten dicht vor der Trennung. Beim Kaninchen 24 Stunden vor dem Tode.

Vergrösserung der Bilder 1 bis 19 tausendfach.

Fig. 20 bis 22. Filaria sanguinis equi africani, in Fig. 20 nach Romanowsky, in Fig. 21 mit Methylenblau gefärbt und in Fig. 22 ungefärbt, mit Osmiumsäure getödtet.

Vergrösserung in Fig. 20 tausendfach; in Figg. 21 und 22 fünfhundertfach.

[Aus dem Institut für Infectionskrankheiten zu Berlin.]
(Director: Geh. Med.-Rath Prof. Dr. R. Koch.)

Ueber eine Filaria sanguinis equi.

Von

Dr. **Erich Martini**, Marinestabsarzt,
commandirt zum Königl. Institut für Infectionskrankheiten.

(Hierzu Taf. III, Figg. 20—22.)

Anfang Juli 1902 fand ich im Blute der Vena jugularis einer aus Togo stammenden Barbaponystute, zu deren Untersuchung mich der Director des hiesigen Zoologischen Gartens, Hr. Dr. Heck, veranlasste, eine Filaria, die der menschlichen Filaria sanguinis Bankroft sehr ähnlich erscheint.

Ueber das Vorkommen von Filarien im Blute des Pferdes kam seither — aus der gesammten Litteratur — nur ein Fall zu meiner Kenntniss, den Lange[1], Kasan, 1882 in einer vorläufigen Mittheilung veröffentlicht hat; damals fand ein Student Jakimoff bei einem ikterisch aussehenden, bluthamenden Pferde Filarien im peripheren Blute; in jedem aus der Haut der Ohrmuschel entnommenen Blutstropfen wurden mehrere von ihnen gesehen; sie werden als $0 \cdot 03^{mm}$ lang, und $0 \cdot 0054^{mm}$ breit beschrieben. Mit dem Aufhören der Hämaturie verschwanden sie. Auch diese erschienen der Filaria sanguinis des Menschen sehr ähnlich, wie Lange ausdrücklich hervorhebt, ohne sie jedoch mit dieser identificiren zu wollen.

Im Gegensatz zu jenem von Lange erwähnten Pferde machte die Barbaponystute keinen kranken Eindruck. Trotz dauernden Vorhanden-

[1] J. Lange, Zur Aetiologie der Hämaturie bei Pferden. Vorläufige Mittheilung. *Deutsche Zeitschrift für Thiermedicin u. vergleichende Pathologie.* 1882. Bd. VIII.

seins der Filarien nahm sie an Gewicht stetig zu. Die Filarien fanden sich niemals in kleinen Blutgefässen; ich sah sie nur im defibrinirten Blute der Jugularvene und zwar nahezu ständig gleich an Zahl, etwa in jedem fünften Blutstropfen je eine, also im Allgemeinen stets verhältnissmässig wenige.

Die Filarien sind 100 bis 150 μ lang und durchschnittlich 4 μ breit; sie haben ein stumpfes und ein spitzes Ende; der Leib ist fein gekörnt; nähere Einzelheiten konnte ich seither an keiner erkennen. Bei Methylenblau- und bei Romanowskyfärbung zeigen sich an manchen Stellen ungefärbt gebliebene weisse Flecken; zum Theil umgeben sie die Filarie wie eine Art Hülle; sie sind wohl als Reste ungefärbt gebliebener Embryonalmembran aufzufassen.

Die Thätigkeit der Filarien liess sich im hängenden Tropfen deutlich verfolgen. Sie beluden sich mit rothen Blutkörperchen, die an ihnen haften blieben und von ihnen mit schlangenartigen Schnürbewegungen zusammengequetscht wurden. Die Blutkörperchen wurden dabei immer kleiner, bis sie nur noch als Pünktchen auf den Filarien zu sehen waren und schliesslich ganz verschwanden.

Bei Zimmertemperatur aufbewahrt, hielten sich die Filarien im defibrinirten Blute einige Tage lebend, wenn auch ihre Bewegungen allmählich matter und schwerfälliger wurden.

Uebertragungsversuche auf Hund, Ratte, Meerschweinchen, Kaninchen, Esel verliefen seither ergebnisslos.

Von der durch Lange geschilderten unterscheiden sich unsere Filarien dadurch, dass sie länger sind als diese, die als 0·03 ^{mm} lang angegeben wird, dass sie sich seither niemals im äussersten peripheren Blute, z. B. in dem der Ohrmuschelhaut, fanden, dass sie im Gegensatz zu jener nur verhältnissmässig spärlich sich zeigen und endlich, dass sie seither keine Krankheitserscheinungen zeitigten. Sie lassen sich deshalb mit jener nicht als gleichartig ansehen. Ebenso wenig erscheint auch die Annahme einer Identität mit Filaria perstans sanguinis der westafrikanischen Neger (P. Manson, 1891), mit der sie hinsichtlich Grösse und Aussehen die grösste Aehnlichkeit haben, zulässig, so lange Vergleiche ihrer biologischen Eigenschaften, wie Uebertragbarkeit, Generationswechsel, nicht zu Gebote stehen.

Auf den anliegenden Photographien (Taf. III, Figg. 20—22) ist je ein Exemplar der Parasiten, Filaria sanguinis equi africani, wie ich sie bezeichnen will, abgebildet; die Aufnahme verdanke ich der Güte des Hrn. Prof. Zettnow.

[Aus dem Königl. Institut für experim. Therapie zu Frankfurt a/M.]
(Director: Geh. Med.-Rath Prof. Dr. P. Ehrlich.)

Ueber die Natur einiger Zelleinschlüsse in Carcinomen.

Von

Dr. H. Apolant und Dr. G. Embden.[1]

(Hierzu Taf. IV.)

In den letzten Jahren ist die Frage, ob das Carcinom eine parasitäre Erkrankung sei, auf das Lebhafteste discutirt worden, ohne dass, wie leider zugestanden werden muss, unsere Erkenntniss in diesem Punkte wesentlich gefördert wäre. Von zahlreichen Autoren sind im Laufe der Zeit die verschiedenartigsten, in Carcinom-Präparaten aufgefundenen Gebilde mehr oder weniger sicher als Krebsparasiten angesprochen, theilweise sogar gezüchtet worden, während eine mindestens ebenso grosse Anzahl anderer Autoren und bezeichnender Weise gerade pathologische Anatomen von Fach den Nachweis liefern konnten, dass die Mehrzahl jener angeblichen Krebsparasiten auf zufälligen Verunreinigungen oder degenerativen Processen beruhen. Es erübrigt sich daher, auf alle diese Bildungen nochmals einzugehen. Wir beschränken uns vielmehr auf eine Besprechung derjenigen Körperchen, die zwar auch schon seit Decennien bekannt und mehrfach abgebildet waren, aber erst vor wenigen Jahren von Plimmer[2] in England und von v. Leyden in Deutschland auf Grund eingehender systematischer Untersuchungen mit aller Entschiedenheit als die Erreger des Krebses angesprochen wurden. Diese Plimmer'schen Körperchen sind zwar auch schon wiederholt als Degenerationserscheinungen gekennzeichnet worden, so von Langhans, Kürsteiner, Borrel, v. Hansemann, Lubarsch und erst jüngst in einer unter Marchand angefertigten Arbeit von Nösske[3]; da jedoch bis in die neueste Zeit

[1] Die vorliegende Arbeit bildet die Fortsetzung der von den Herren Dr. Prowazek u. Dr. Weidenreich im hiesigen Institut begonnenen Untersuchungen, die zu einem ähnlichen Resultat wie die unseren führten.

[2] Plimmer, *Brit. Med. Journ.* 1892., II. — *Practitioner.* Aprilheft 1899.

[3] Nösske, *Archiv für klin. Chirurgie.* 1902.

hinein mit grosser Bestimmtheit Bildungen als die Erreger des Krebses hingestellt wurden, die, soweit die Beschreibungen, Abbildungen, sowie die einem von uns möglich gewesene Besichtigung von Originalpräparaten ein Urtheil gestatten, mit den Plimmer'schen Körperchen identisch sind, glauben wir mit unserer Ansicht um so weniger zurückhalten zu sollen, als wir frühere Erfahrungen in manchen Punkten zu erweitern in der Lage sind.

Bezüglich der einschlägigen Litteratur über diesen Gegenstand verweisen wir auf Nösske, der dieselbe ausführlicher behandelt.

Das uns zur Verfügung stehende Material war nicht so reichhaltig wie das von Plimmer, Nösske u. A., schloss jedoch eine grössere Anzahl von Thiercarcinomen in sich, die bisher wenig zur Untersuchung herangezogen wurden. Da es uns jedoch weniger auf statistische Angaben über die Häufigkeit der Plimmer'schen Körperchen als vielmehr auf die Erforschung ihrer Histogenese ankam, so beschränkten wir uns schliesslich auf wenige Fälle, unter denen sich namentlich zwei Carcinome vom Hund und zwar die miliaren Lungenmetastasen eines Brustkrebses, sowie ein anderes primäres Mammacarcinom als besonders fruchtbar erwiesen.

Bezüglich der angewandten Technik können wir uns kurz fassen, zumal es nach unseren Erfahrungen zur Gewinnung klarer Bilder durchaus nicht auf besondere Feinheiten ankommt. Selbstverständlich wurde das Material so frisch wie möglich, Thiercarcinome unmittelbar bei der Operation, menschliches Material meist nach wenigen Stunden in die Fixationsflüssigkeiten gebracht. Von letzteren bewährten sich namentlich das Flemming'sche und Herrmann'sche Gemisch, sowie Sublimat-Kochsalzlösung. Eingebettet wurde in der üblichen Weise in Paraffin. Die Schnittdicke betrug meist 5 μ. Es gelangten ziemlich zahlreiche Färbungsmethoden zur Anwendung, doch haben wir mit den gangbarsten die besten Resultate erzielt. Die in den Osmiumgemischen fixirten Objecte wurden am zweckmässigsten, ähnlich wie es Feinberg gethan hat, 24 Stunden in einer Anilin-Safraninlösung gefärbt, nach Differenzirung in Alkohol 2 Stunden in einer starken, wässerigen Gentiana-Violettlösung nachgefärbt und nach sorgfältiger Entwässerung in Orange-Nelkenöl differenzirt. Die Sublimatpräparate wurden mit gutem Erfolg zunächst mit Hansen'schem Hämatoxylin gefärbt und nach der Entwässerung mit einer concentrirten Lösung von Bordeaux-Roth in Nelkenöl nachbehandelt, und zwar entweder 24 Stunden bei gewöhnlicher Temperatur oder 2 bis 3 Stunden im Thermostaten bei 37°. Zuweilen wurde zweckmässig dem Bordeaux-Roth-Nelkenöl noch eine geringe Menge Pikrinsäure hinzugesetzt.

Bevor wir auf die Entstehung der Plimmer'schen Körperchen eingehen, möchten wir einige Bemerkungen über ihre Topographie machen.

Bekanntlich ist von verschiedenen Seiten behauptet und als wichtiges Moment für ihre ätiologische Bedeutung betont worden, dass die Körperchen sich hauptsächlich in den periphersten Theilen der Carcinome, den sogenannten Vorposten, also in der eigentlichen Wachsthumszohe finden. Unsere eigenen Erfahrungen bei Hunden stimmen hiermit nicht überein. Die erwähnte miliare Carcinose der Lungen bot uns für die Entscheidung dieser Frage ein vortreffliches Material. Hier hatten wir eng bei einander, in annähernd concentrischer Anordnung, Carcinomzellen verschiedensten Alters, im Centrum kernlose nekrotische Massen, peripher davon eine Zone von Zellen mit mannigfach degenerirten Kernen und vacuolisirtem Protoplasma. Hieran schloss sich dann als äusserste Zone die der jüngsten, stark wuchernden Zellen mit zahlreichen Mitosen. In dieser letzteren eigentlichen Wachsthumszone konnten wir Plimmer'sche Körperchen nicht oder doch nur äusserst selten nachweisen, wie wir sie denn auch niemals in mitotisch sich theilenden Zellen antrafen. Ebenso vermisste man die typischen Formen dieser Körperchen in den ausgesprochen nekrotischen Partieen, in denen dagegen ausserordentlich häufig Bildungen beobachtet werden konnten, die, wie wir weiter unten sehen werden, als weitere Entwickelungsstufen der Plimmer'schen Körperchen gedeutet werden müssen. Ungemein reichlich, oft in geradezu erstaunlicher Anzahl, fanden sie sich jedoch in der Uebergangszone, die einerseits durch einen bemerkenswerthen Mangel an Mitosen und andererseits durch beginnende degenerative Vorgänge an Kern und Protoplasma ausgezeichnet waren.

Bei dem grossen Formenreichthum der Carcinomeinschlüsse, sowie bei der Thatsache, dass manche Autoren, wie z. B. Gaylord, neben den typischen, mit der Schilderung Plimmer's übereinstimmenden, Formen, noch atypische beschreiben, möchten wir vorausschicken, dass wir im Folgenden als typisches ausgebildetes Plimmer'sches Körperchen ein solches bezeichnen, das einen scharf conturirten äusseren Rand und ein deutliches, acidophiles, centrales Korn oder Körperchen aufweist, während die zwischen dem centralen Korn und der äusseren Begrenzung liegende Substanz in allen Fällen nur schlecht oder gar nicht färbbar ist. Wir machten diese typischen Formen zunächst zum Ausgangspunkt unserer Untersuchungen, sahen jedoch bald, dass sie nur eine, zwar ziemlich charakteristisch aussehende, aber doch recht willkürlich herausgegriffene Phase eines, oder vielmehr verschiedener Entwickelungsprocesse darstellen.

Wie schon oben erwähnt, sind wir bei unseren Untersuchungen im Wesentlichen zu denselben Resultaten wie Nösske gelangt, indem auch wir die in Frage stehenden Zelleinschlüsse für Degenerationsproducte halten. Doch können wir die Ansicht Nösske's, dass die Körperchen

ausschliesslich im Protoplasma und aus Protoplasma entstehen, nicht theilen, sondern möchten als wesentliches Resultat unserer Untersuchungen hinstellen, dass die Plimmer'schen Körperchen aus sehr verschiedenen Gebilden hervorgehen können.

Wir unterscheiden im Wesentlichen zwei Hauptarten der Entstehung: 1. aus dem Protoplasma der Zelle und 2. aus dem Kern der Zelle.

Ganz in Uebereinstimmung mit der von Nösske gegebenen Beschreibung und Abbildung (Taf. IV u. V, Fig. 4) erblicken wir die erste sichtbare Anlage dieser Art von Plimmer'schen Körperchen in homogenen, kugligen, im Innern des Protoplasmas auftretenden und wie dieses mit sauren Farbstoffen tingirbaren Gebilden. Die frühesten Stadien der weiteren Umwandlung dieser Kugeln werden wegen ihres vermuthlich schnellen Ablaufes nur selten beobachtet und sind unseres Wissens noch nicht beschrieben worden. Es bildet sich nämlich zunächst um die Körper ein feiner Spaltraum, so dass es aussieht, als ob der Inhalt von der Wand gleichmässig retrahirt wäre (Taf. IV, Fig. 1). Mit der weiteren Ausbildung dieses Spaltraumes gewinnt das ganze Gebilde allmählich die Gestalt eines typischen Plimmer'schen Körperchens, indem die Vacuole selbst grösser, der centrale Körper jedoch kleiner wird. Diese Verkleinerung des centralen Körpers mag zunächst nur auf einer Verdichtung des festen Inhaltes in Folge der gleichmässigen Flüssigkeitscompression beruhen, später aber findet sicher auch eine allmähliche Auflösung der centralen Masse statt. Es kann daher nicht Wunder nehmen, dass die Grösse der centralen Körner ausserordentlichen Schwankungen unterliegt. Plimmer, der dies ebenfalls schon beobachtet hat, deutete die grosskörnigen Körperchen, freilich in anderem Sinne als wir es heute thun müssen, als Jugendstadien (Taf. IV, Fig. 5).

Von wesentlicher Bedeutung für die Auffassung der Plimmer'schen Körperchen ist die Frage nach dem Vorhandensein einer Membran. Trotzdem wir unsere Aufmerksamkeit speciell auf diesen Punkt richteten, konnten wir uns doch in den meisten Fällen von dem Vorhandensein einer besonderen Membran nicht überzeugen. Auf einige Ausnahmen kommen wir noch weiter unten zu sprechen. Die gewöhnlich sehr scharfe Contur der aus dem Protoplasma hervorgegangenen Plimmer'schen Körperchen dürfte durch zwei Momente bedingt sein. Erstens ist es, wie auch Nösske hervorhebt, wahrscheinlich, dass ebenso wie im Innern auch am Rande der Vacuole gerinnungsfähige Massen abgelagert werden, sodann aber, und das scheint uns das Wesentliche zu sein, tritt in Folge der Compression, die die Vacuole ausübt, an der Grenzschicht eine Verdichtung des Protoplasmas ein, die auch färberisch nachweisbar ist, derart, dass, wie Taf. IV, Fig. 2 zeigt, ein mit sauren Farbstoffen stärker gefärbter und

nach der Zellperipherie allmählich verblassender Hof das Plimmer'sche Körperchen einfasst.

Ohne Zweifel ist die geschilderte Art der Entstehung ausserordentlich häufig und besonders für diejenigen Fälle anzunehmen, in denen sich zahlreiche Körperchen in einer Zelle befinden, Formen, die so oft wegen einer entfernten Aehnlichkeit zu der irrigen Vorstellung von Sporencysten Veranlassung gegeben haben (Taf. IV, Figg. 3—5).

Obwohl wir, wie schon oben erwähnt, niemals ein Plimmer'sches Körperchen in einer mitotisch sich theilenden Zelle beobachteten, so kann doch unzweifelhaft die protoplasmatische Umwandlung einen hohen Grad erreichen, ohne dass sich degenerative Veränderungen am Kern bemerkbar machen. Dies ist jedoch keineswegs die Regel, und es hiesse den Thatsachen Gewalt anthun, wollte man die offenkundige Degeneration des Kerns einfach ignoriren. Es kann schon als kein ganz normales Verhalten angesehen werden, wenn der Kern, wie man es ausserordentlich häufig beobachtet, zur Seite gedrängt wird und kappenartig dem Plimmer'schen Körperchen aufsitzt, ähnlich wie der Kern einer jungen Fettzelle dem den Hauptinhalt bildenden Fetttropfen (Taf. IV, Figg. 3, 6, 7, 8). Allmählich nimmt die chromatische Substanz, meist unter Schwinden des Kernkörperchens, ab, der Kern verliert vollkommen seine Gestalt, seine Basophilie geht in Acidophilie über, und schliesslich schwinden die letzten Reste der ehemaligen Kernsubstanz (Taf. IV, Fig. 9—13).

Dass die Plimmer'schen Körperchen überhaupt als Parasiten angesprochen werden konnten, ist nur dadurch zu erklären, dass man ihrem endlichen Schicksal eine zu geringe Aufmerksamkeit schenkte. Der Nachweis des Unterganges eines einzelnen Körperchens beweist allerdings noch nichts gegen eine parasitäre Natur. Kann dagegen gezeigt werden, dass auch die irriger Weise als Sporencysten gedeuteten Conglomerate derselben typischen Degeneration unterliegen, so ist ihre wahre Natur damit sichergestellt. In dieser Beziehung erwies sich nun die Lungenmetastase des einen Mammacarcinoms als eine wahre Fundgrube. Mit dem Stadium des v. Leyden'schen Vogelauges ist nämlich die Entwickelung des Plimmer'schen Körperchens keineswegs abgeschlossen, vielmehr nimmt das centrale Korn nach und nach immer mehr ab (Taf. IV, Figg. 2 und 12) und verschwindet schliesslich vollständig (Taf. IV, Figg. 13, 14). Dies kann in sehr mannigfaltiger Weise geschehen. Das Centralkorn kann seine gewöhnlich glatte Contur verlieren, es kann arrodirt erscheinen oder körnig zerfallen, oder es können sich im Innern Vacuolen bilden (Taf. IV, Fig. 7). Kurz es treten während des Wachsthums des Plimmer'schen Körperchens im Centralkorn Veränderungen ein, die sich nur als degenerative deuten lassen. Nicht selten begegnet man Zellen, in denen einige

Plimmer'sche Körperchen noch den Rest des centralen Kornes enhalten, während andere vollständig leer sind (Taf. IV, Fig. 15). Dem Einwand, dass in den scheinbar leeren Körperchen das centrale Korn zufällig nicht getroffen ist, kann häufig durch Serienschnitte begegnet werden. Völlig hinfällig ist dieser Einwand dann, wenn, namentlich bei etwas dickeren Schnitten, in keinem einzigen Körper mehr ein Korn nachweisbar ist, obwohl die Grösse der Vacuolen auch jetzt noch erheblich variiren kann (Taf. IV, Fig. 16). Die Zelle, deren Protoplasma in diesem Falle auf ein Minimum reducirt ist, stellt ein von zahlreichen Vacuolen erfülltes, wabenartig angeordnetes Gerüstwerk dar. Indem die Scheidewände hier und da zerreissen, können schliesslich grosse Hohlräume gebildet werden, womit der ganze Process seinen Abschluss erlangt.

Ungleich complicirter und mannigfaltiger gestaltet sich die Entstehung der Plimmer'schen Körperchen aus dem Kern. Hier sind die verschiedenartigsten Möglichkeiten gegeben und realisirt.

Wir beginnen mit dem einfachsten Fall der Umwandlung des ganzen Kernes zu einem einzigen Plimmer'schen Körperchen. Die Gegner der parasitären Theorie sahen diese Entstehung als die gewöhnliche an und fassten demgemäss, wie besonders v. Hansemann, die Plimmer'schen Körperchen als hydropische Kerne auf. Obwohl sich diese Auffassung gleichsam als die natürlichste zunächst aufdrängt, so scheint sie doch in relativ seltenen Fällen berechtigt zu sein. Gegen die Häufigkeit dieser Entstehung spricht vor Allem der Umstand, dass man nur selten Zellen mit einem oder mehreren ausgebildeten Körperchen trifft, ohne besonderen Zellkern. Geht dieser aber nachträglich zu Grunde, so geschieht dies, wie wir sahen, meist nicht in der typischen Form der Plimmer'schen Körperchen. Trotzdem lässt sich die Umwandlung des Kernes in ein solches Gebilde gut verfolgen. In diesem Falle wird das centrale Korn durch den Nucleolus repräsentirt. Um denselben bildet sich ein nach aussen nicht sehr scharf begrenzter heller Hof, der bei Carcinomzellen häufig beobachtet wird (Taf. IV, Fig. 17). Dieser Hof, jetzt richtiger als Vacuole bezeichnet, wird allmählich grösser und nimmt schliesslich den ganzen Kern ein, nur in der Peripherie erhalten sich häufig noch längere Zeit Reste der chromatischen Substanz, die schliesslich mit der eigentlichen Kernmembran verschmelzen (Taf. IV, Figg. 18, 19). Die so gebildeten Plimmer'schen Körperchen haben also im Gegensatz zu den aus dem Protoplasma entstandenen eine echte Membran, nämlich die frühere Kernmembran. Ihr centrales Korn ist im Wesentlichen der Nucleolus. Interessant ist nun, dass weiterhin früher oder später der basophile Nucleolus acidophil wird, was die Aehnlichkeit mit den aus dem Protoplasma entstandenen Körperchen erst vollkommen macht.

An dieser Stelle möchten wir noch einen von uns häufig beobachteten, übrigens auch schon von anderen wie z. B. von E. Nöggerath[1] gesehenen Process hervorheben, der möglicher Weise auch zur Bildung Plimmer'scher Körperchen Veranlassung giebt, nämlich den Austritt des Nucleolus aus dem Kern. Nucleolusaustritte wurden in grösster Anzahl bei dem primären Mammacarcinom beobachtet, in geringerer Menge fanden sie sich aber bei zahlreichen daraufhin untersuchten Krebsen.

Man sieht Kernkörperchen in den verschiedensten Stadien des Austrittes, im Augenblick, da sie durch die Kernmembran hindurchtreten, in unmittelbarer Nachbarschaft des Kerns frei im Protoplasma und manchmal auch in grösserer Entfernung vom Kern liegen. Dabei werden sie häufig acidophil, ein Vorgang, den man unter Umständen an ein und demselben Nucleolus beobachten kann, in dem die eine Hälfte sich noch mit Hämatoxylin, die andere dagegen schon mit Bordeauxroth färbt (Taf. IV, Fig. 20 *a*, *b*, *c*). Es ist nicht ausgeschlossen, dass sich unter Umständen auch um derartig ausgetretene Nucleolen ähnlich wie um die vorhin beschriebenen homogenen Kugeln im Protoplasma Vacuolen bilden und so Plimmer'sche Körperchen entstehen. Doch haben wir diesen Process bisher nicht klar verfolgen können.

Während es also in den Fällen, in denen der Nucleolus nackt auftritt, zweifelhaft bleibt, ob es hierbei zur Bildung Plimmer'scher Körperchen kommt, kann ein derartiger Zweifel nicht mehr bestehen, wenn der Nucleolus von Kernmasse umgeben sich abschnürt. Er pflegt alsdann in einer von Kernmembran umgebenen chromatinfreien Höhle zu liegen. Das erste Stadium einer derartigen Abschnürung sehen wir auf Taf. IV, Fig. 21, wo sich der nucleolushaltige Nebenkern eben von dem nucleolusfreien Hauptkern abzuschnüren beginnt, ein weiteres in Fig. 22, wo die Trennung eben vollendet ist. Hier unterscheidet sich der Nebenkern von einem ausgebildeten Plimmer'schen Körperchen nur dadurch, dass der centrale Körper noch keine Acidophilie zeigt.

Bei einem anderen Entstehungsmodus der Plimmer'schen Körperchen aus dem Kern scheint der Nucleolus gar keine Rolle zu spielen. Wir sehen vielmehr in einem sonst wohlgebildeten Kern mit schönem basophilen Kernkörperchen ein acidophiles Korn, das sehr bald von einem hellen Hof umgeben wird (Taf. IV, Figg. 23, 24, 25). Es handelt sich hier offenbar um einen ganz ähnlichen Vorgang wie wir ihn bei der Entstehung der Plimmer'schen Körperchen aus dem Protoplasma verfolgen konnten, indem sich innerhalb des Kerns unter specifischer Umwandlung

[1] E. Nöggerath, Beiträge zur Structur und Entwickelung des Carcinoms. Wiesbaden 1892. Taf. III, Fig. 63.

einer Partie des Kerngerüstes zu einem centralen Korn eine Vacuole bildet, die jedoch meist nicht so scharf wie das im Protoplasma entstehende Körperchen nach aussen begrenzt ist. Dieser letztere Punkt ist ohne Weiteres verständlich, wenn wir die gegenüber dem engen Mitom des Protoplasmas relativ weitmaschige, lockere Structur des Kerngerüstes berücksichtigen. In welchem Umfange übrigens eine acidophile Umwandlung von Kernsubstanz stattfinden kann, geht aus Taf. IV, Fig. 26 hervor. Dass so gebildete Plimmer'sche Körperchen den Kern veranlassen und als freie Körper in den Zellleib gelangen können, scheint sich mit zwingender Nothwendigkeit aus Bildern, wie sie Taf. IV, Figg. 6 und 10 darstellen, zu ergeben. Nicht immer bildet sich auf diese Weise nur ein Plimmer'sches Körperchen im Kern, zuweilen beobachtet man zwei oder mehrere acidophile Centren, wobei dann der Kern gewöhnlich eine entsprechend lappige Form annimmt (Taf. IV, Fig. 27), ja ein Mal erhielten wir sogar ein Bild, bei dem der Kern in zahlreiche Plimmer'sche Körperchen zu zerfallen schien (Taf. IV, Fig. 28).

Mit wenigen Worten möchten wir schliesslich noch anhangsweise einen Process erwähnen, den manche Autoren wie z. B. Lubarsch eine besondere Bedeutung für die Entstehung vogelaugenartiger Gebilde zuerkennen, nämlich die Umwandlung der in Carcinomen so häufigen invaginirten Zellen. Man trifft in der That nicht selten Bildungen, die alle Attribute eines Plimmer'schen Körperchens aufweisen und nur durch die ausserordentliche Grösse, sowohl der Vacuole, als des centralen Kornes ausgezeichnet sind (Taf. IV, Figg. 7 und 8). Mit hoher Wahrscheinlichkeit handelt es sich in diesen Fällen um eine Umwandlung invaginirter Zellen. Lediglich der Umstand, dass wir an unserem Material nicht im Stande waren, die Zwischenstadien in exacter Weise zu verfolgen, hindert uns, diesen Process hier eingehender zu würdigen.

Ohne behaupten zu wollen, dass hiermit alle Möglichkeiten der Entstehung Plimmer'scher Körperchen erschöpft sind, sehen wir doch schon in der Entwickelung der vermeintlichen Parasiten eine ausserordentliche Mannigfaltigkeit obwalten. Trotzdem ist allen gemeinsam, dass sie einer grossen Neigung der Zellen zur Vacuolenbildung ihre Entstehung verdanken, während die Reste fester Substanz, sei es nun Protoplasma oder Kerngerüst oder Nucleolus ein acidophiles centrales Korn bilden, das allmählich zu Grunde geht. Wenn auch diese Gebilde nicht ausschliesslich den Carcinomen zukommen und daher keineswegs als specifisch im strengen Sinne aufgefasst werden dürfen, so bilden doch, wie Nösske hervorhebt, bestimmte Drüsenkrebse den Hauptfundort, eine Thatsache, die vermuthlich auf der mit besonderer Wachsthumsenergie verbundenen grossen Hinfälligkeit der Carcinomzellen beruht.

— — — —

Erklärung der Abbildungen.

(Taf. IV.)

Sämmtliche Figuren wurden gezeichnet mit Zeiss Apochrom. Ap. 0·30 und Compensations-Ocular 6.

Die Figg. 3, 7, 19 bis 23 und 26 stammen von Sublimat-Präparaten, die mit Hämatoxylin-Bordeauxroth gefärbt wurden, die übrigen von in Flemming'scher bezw. Hermann'scher Flüssigkeit fixirten Objecten, die mit Safranin-Gentiana-Orange gefärbt wurden.

Fig. 1. Zelle mit beginnender Spaltraumbildung um den centralen Körper.

Fig. 2. Verdichtung des Protoplasmas in der Peripherie der Plimmer'schen Körperchen.

Figg. 3—5. Haufen Plimmer'scher Körperchen in einer Zelle.

Fig. 6. Zelle mit einem den Plimmer'schen Körperchen kappenartig anliegenden Kern.

Fig. 7. Grosses Plimmer'sches Körperchen mit vacuolisirter centraler Masse.

Fig. 8. Zelle mit grossen Plimmer'schen Körperchen und zur Seite gedrängtem Kern.

Fig. 9—14. Zellen mit Plimmer'schen Körperchen und in Degeneration befindlichen Kernen.

Fig. 15. Zelle mit Plimmer'schen Körperchen, deren centrales Korn zum Theil verschwunden ist; in dem degenerirenden Kern ebenfalls ein Plimmer'sches Körperchen.

Fig. 16. Völlig degenerirte, zahlreiche Vacuolen enthaltende Zelle.

Fig. 17. Beginnende Vacuolisirung des Kerns in der Umgebung des Nucleolus.

Fig. 18. *a* Vorgeschrittene Vacuolisirung des Kerns.

Fig. 19. *a* Kernvacuole in der Umgebung des acidophil gewordenen Nucleolus, *b* bei tieferer Einstellung Reste des Kerngerüstes.

Fig. 20. *a* Beginnender, *b* eben vollendeter Austritt des Nucleolus, *c* in acidophiler Umwandlung begriffener, ausgetretener Nucleolus.

Fig. 21. Beginnende Abschnürung eines nucleolushaltigen Nebenkerns.

Fig. 22. Eben vollendete Abschnürung eines nucleolushaltigen Nebenkerns.

Figg. 23—25. Plimmer'sche Körperchen innerhalb des Kerns.

Fig. 26. Theilweise acidophile Umwandlung des Kerns.

Fig. 27. Kern mit drei Plimmer'schen Körperchen.

Fig. 28. Zelle mit rosettenartigem Kernzerfall.

[Aus dem Institut für Infectionskrankheiten zu Berlin.]
(Director: Geh. Med.-Rath Prof. Dr. R. Koch.)

Strassenvirus und Virus fixe.

Von

Stabsarzt Dr. **Schüder**.

Im ersten Theil ihrer Arbeit[1], behandelnd „die Fortpflanzung des Lyssavirus im Centralnervensystem gesunder Kaninchen" kommen Kraus und seine Mitarbeiter zu dem Schluss, „dass sie zum ersten Male auf Grund von Experimenten eine Erklärung für die Verschiedenheit der Eigenschaften des Strassenvirus und des Passagevirus erbracht haben und dass die Verschiedenheit des Strassenvirus und des Passagevirus in einer verschiedenen Vermehrungsfähigkeit des Virus im Centralnervensystem begründet sein dürfte."

Diesen Schluss glauben die Verfasser aus folgenden Versuchen ziehen zu dürfen. Sie inficirten zunächst Kaninchen mit dichten Emulsionen von Virus fixe und zwar subdural, intracerebral und intranervös. Von diesen Versuchen scheiden eigentlich die letzteren beiden Arten aus, weil die später zu Vergleichszwecken vorgenommenen gleichen Infectionen am Kaninchen mit Strassenvirus nur subdural vorgenommen wurden. Trotzdem, glaube ich, sind die intracerebralen Infectionen mit Virus fixe doch mit anzuführen, weil einmal die Verfasser selbst sie zu Vergleichen mit den ausschliesslich subduralen Infectionen mit Strassenvirus herangezogen haben (S. 498, 3. Zeile) und weil andererseits, wie ich glaube, jede subdurale Infection gleichzeitig mit einer intracerebralen verbunden ist, denn die

---

[1] R. Kraus, E. Keller und P. Clairmont, Ueber das Verhalten des Lyssavirus im Centralnervensystem empfänglicher, natürlich immuner und immunisirter Thiere. *Diese Zeitschrift.* Bd. XLI. S. 486.

Infectionsflüssigkeit so zwischen Dura mater und Gehirn zu spritzen, dass letzteres gar keine Verletzung erfährt, durch welche Theilchen der Gehirnrinde mitinficirt werden könnten, ist wohl kaum ausführbar. — Die Verfasser verfuhren bei ihren vergleichenden Infectionen mit Virus fixe und Strassenvirus nun so, dass sie die inficirten Kaninchen nach 1, 2, 3 bis 10 × 24 Stunden entbluteten und von ihrer Medulla und ihrem Lumbalmark in dichten Emulsionen gesunden Kaninchen subdural injicirten. Aus dem Gesundbleiben bezw. Erkranken dieser Thiere an Lyssa wird gezeigt, an welchem Tage nach der Infection die Medulla bezw. das Lumbalmark der zuerst inficirten Thiere infectiös war, d. h. die uns noch unbekannten Wuthmikroben enthielt.

Was nun zunächst die in Betracht kommenden Versuche mit Virus fixe anlangt, so ergab sich, dass bei den zwei Versuchen bei subduraler Infection die Medulla am 3. bezw. 4. Tage infectiös war, das Lumbalmark dagegen erst am 6. bezw. 7. Tage. Bei den zwei Versuchen mit intracerebraler Infection war die Medulla ein Mal schon nach 24 Stunden, das andere Mal erst nach 5 Tagen infectiös, während über die Infectiosität des Lumbalmarkes für den ersten Versuch nichts angegeben ist und dasselbe beim zweiten Versuch sich am 4. Tage infectiös erwies. Es darf aber nicht unerwähnt bleiben, dass in dem zweiten Versuch mit der intracerebralen Infection des Virus fixe, wo die Medulla bereits nach 24 und 48 Stunden war, sie dies nach 3 und 4 Tagen nicht war.

Bei den sieben Versuchen mit Strassenvirus wurde von den Verfassern nur subdural inficirt. Die Medulla erwies sich infectiös am 6., 6., 7., bis 10. nicht, 8., 9., 8. Tage; das Lumbalmark war infectiös am 10., 5., 7. Tage und bis 10., 8., 9., 8. Tage nicht.

Bei diesen Versuchen ist auch besonders zu erwähnen, dass im ersten Versuch, wo die Medulla am 6. Tage infectiös war, sie es am 7. und 8. Tage nicht war, dagegen wieder am 10. Tage und dass im zweiten Versuch, wo das Lumbalmark am 5. und 8. Tage infectiös war, es dies am 6. Tage nicht war. Ferner war im zweiten Versuch das Lumbalmark am 5. Tage infectiös, die Medulla aber noch nicht!

Aus diesen vier Versuchen mit Virus fixe und sieben mit Strassenvirus[1] ziehen die Verfasser ihre Schlussfolgerungen dahin (S. 498), „dass bei den Versuchen mit Virus fixe nach subduraler Injection die Medulla bereits am 3., 4. und 5.[2] Tage sich als vollvirulent

[1] Von diesen im Ganzen 11 Versuchen müssen die „atypischen“, wie die Verfasser sie nennen, eigentlich wohl noch abgezogen werden.

[2] Es sind nur zwei Versuche subdural gemacht; die Infectiosität am 5. Tage wurde bei dem einen Versuche mit intracerebraler Injection constatirt.

erwiesen habe. Am 6. Tage nach der Infection sei auch in der Regel[1] das Lumbalmark infectiös gewesen". Ferner „die mit Strassenvirus durchgeführten Versuche lehren im Allgemeinen zunächst, dass die Infectiosität der Medulla und des Lumbalmarkes nach subduraler Infection viel später anzutreffen sei, als nach Infection mit Virus fixe". „In keinem unserer Versuche fanden wir die Medulla vor dem 5.[2] Tage infectiös. Das Lumbalmark war in zwei Versuchen am 7. und 8. Tage vollvirulent, sonst in allen anderen Versuchen erlangte es viel später[3] die Infectiosität."

Die nach subduraler Injection bei Strassenvirus **„viel später"** anzutreffende Infectiosität der Medulla und des Lumbalmarkes als nach Infection mit Virus fixe, auf welche die Verfasser ihre Schlussfolgerungen von der Verschiedenheit des Strassenvirus und des Virus fixe schliesslich aufbauen, erscheint mir recht zweifelhaft.

Nach den eigenen Worten der Verfasser (S. 498) war die Medulla bei Infection mit Virus fixe „am 3., 4., und 5. Tage vollvirulent", während „bei keinem Versuche mit Strassenvirus die Medulla vor dem 5. Tage infectiös war". Da kommen sich doch beide sehr nahe! Ferner sagen die Verfasser weiter (S. 498), „dass am 6. Tage nach der Infection mit Virus fixe in der Regel das Lumbalmark infectiös gewesen sei" (im zweiten Fall war es das erst nach 7 Tagen), während „das Lumbalmark nach Infection mit Strassenvirus in zwei Versuchen am 7. und 8. Tage (bei Versuch 2 doch schon am 5. Tage!) erst vollvirulent war". Nun, das sind doch nur Unterschiede von 1 bezw. 2 Tagen, und in einem Fall war das Lumbalmark nach subduraler Infection mit Strassenvirus sogar früher virulent, als jemals nach der Infection mit Virus fixe!

Aus den Versuchsresultaten der Verfasser ergiebt sich zweifellos, dass bei den vier Versuchen mit Virus fixe die Infectiosität der Medulla zwischen dem 1. und 5. Tage angetroffen wurde und bei den sieben Versuchen mit Strassenvirus zwischen dem 6. und 11.[4] Tage nach der Infection. Das kann doch nur heissen:

[1] Bei überhaupt nur zwei Versuchen subduraler Infection war das Lumbalmark ein Mal am 6., ein Mal am 7. Tage infectiös.

[2] Nach der Tabelle des Versuches 1 und nach Zeile 27, S. 499 vor dem 6. Tage.

[3] Nach der Tabelle des Versuches 2 mit Strassenvirus bereits am 5. Tage!

[4] Der 11. Tag kann höchstens angenommen werden, da die Untersuchungen über den 10. Tag nicht fortgeführt sind. Ein Mal war die Infectiosität erst am 10. Tage nachgewiesen, ein anderes Mal ist nur gesagt, dass dieselbe am 10. Tage noch nicht vorhanden war. Bei drei anderen negativen Versuchen ist nur bis zum 8. bezw. 9. Tage die Nichtinfectiosität festgestellt.

1. Beim Virus fixe schwankt die Vermehrungs- bezw. Fortpflanzungsfähigkeit zur Medulla zwischen 1 und 5 Tagen.

2. Beim Strassenvirus beträgt diese Schwankung 6 bis 11 Tage.

3. Zwischen dem Strassenvirus und dem Virus fixe betragen diese Schwankungen 1 (5. und 6. Tag) bis 6 (5. und 11. Tag) Tage. Wenn nun die Verfasser aus diesen Thatsachen den Schluss von der zeitlichen Verschiedenheit der Fortleitung des Virus fixe einerseits und des Strassenvirus andererseits ziehen, dann müssen sie aber nothwendig auch die Schlüsse ziehen, dass:

1. Verschiedenheiten in der Fortleitung von Virus fixe und Virus fixe und von Strassenvirus und Strassenvirus vorhanden sind, und dass:

2. diese Verschiedenheiten zum Theil grösser sind, als einzelne solche zwischen Virus fixe und Strassenvirus.

Bei diesen Schlussfolgerungen wäre aber immer noch von dem Versuch gänzlich abgesehen, wo nach subduraler Infection mit Strassenvirus das Lumbalmark früher (am 5. Tage) infectiös war, als dies jemals nach gleicher Infection mit Virus fixe der Fall war!

Ich möchte nun aber die Versuche der Verfasser noch von einem anderen Standpunkt betrachten.

Die Verfasser scheinen sich bei ihren Versuchen die Fortpflanzung des subdural injicirten Wuthvirus derartig vorgestellt zu haben, dass immer nur von ein und derselben, ganz bestimmten Stelle der Gehirnoberfläche die Wuthmikroben in das Gehirn eindringen[1] und dann immer auf demselben Wege zur Medulla oblongata vordringen, wo ihre Ankunft experimentell durch Weiterverimpfung nachzuweisen versucht wurde. Von dieser Voraussetzung eines stets gleich langen Weges müssen die Verfasser bei ihren Versuchen ausgegangen sein, wenn sie überhaupt beweiskräftige Vergleiche über die zeitlichen Unterschiede der Fortpflanzung des Virus fixe und des Strassenvirus im Centralnervensystem ziehen wollten.

Diese Voraussetzung dürfte nun aber aus folgenden Gründen nicht zutreffend sein. Selbst wenn die subdurale Injection stets an der gleichen Stelle vorgenommen wurde, ist doch noch nicht gesagt, dass die injicirten Wuthmikroben bei ihrer Vermehrung und ihrem Vordringen stets denselben und gleich langen Weg zurückzulegen haben, um in die Medulla oblongata zu gelangen. Zugegeben, es ist stets an derselben und gleich weit von der Medulla oblongata entfernt gelegenen Stelle injicirt, so wird doch niemals bei allen Ver-

[1] S. 490: „Wir finden also in Uebereinstimmung mit Vestea und Zagari, dass das subdural eingebrachte Virus fixe von der Injectionsstelle aus sich im Gehirn ausbreitet und vermehrt.“

suchen nur eine bestimmt umschriebene, gleich grosse Partie der Gehirnoberfläche inficirt werden, was doch der Fall sein müsste, wenn der Weg bis zur Medulla oblongata stets ein gleich weiter bleiben soll. Denn, wenn man auch mit geeigneten Spritzen ein jedes Mal sich gleich bleibendes Quantum der Emulsionen unter die Dura bringen kann, so wird es, wie dies Jeder, der sich damit beschäftigt, aus Erfahrung weiss, doch nie gelingen, die Emulsion unter völlig gleichem Druck zu injiciren. Die Folge hiervon ist, dass in den einzelnen Fällen die injicirte Emulsion verschieden weit und nach verschiedener Richtung zwischen Dura und Gehirn vordringen und so — abgesehen von der, wie schon gesagt, wohl nie zu vermeidenden gleichzeitigen geringen intracerebralen Infection — näher oder weiter von der Medulla oblongata entfernte Partieen der Gehirnoberfläche inficiren wird. Ferner ist eine mechanische Verschleppung des injicirten Infectionsstoffes von der Injectionsstelle nach anderen Stellen des Centralnervensystems auf dem Wege der Blut- und Lymphbahnen (auf den Beweis hierfür komme ich noch zurück S. 374) oder in der Cerebrospinalflüssigkeit nie mit Sicherheit auszuschliessen. Auch könnten in der Cerebrospinalflüssigkeit, welche ein geeigneter Nährboden für die Wuthmikroben ist[1], möglicher Weise die letzteren viel schneller vordringen als in der festen Substanz des Gehirnes und Rückenmarkes und so von hier aus alle möglichen Stellen der Oberfläche des ganzen Centralnervensystems inficiren; so können von der mitinficirten Cerebrospinalflüssigkeit aus Wuthmikroben möglicher Weise früher direct in die Medulla oblongata eindringen, als dies auf dem Wege von der Injectionsstelle durch die Masse des Gehirns der Fall wäre.

Gerade bei den beiden Versuchen mit intracerebraler Injection mit Virus fixe, welche die Verfasser mit verwerthen, dürfte eine mechanische Weiterverbreitung des Infectionsstoffes (durch verschiedenen Druck bei der Injection, durch Blut- und Lymphbahn) zu berücksichtigen sein.

Von diesen eben entwickelten Gesichtspunkten aus betrachtet, würden die mannigfachen Abweichungen und Widersprüche unter den Resultaten der einzelnen Versuche der Verfasser eine recht einfache Erklärung finden, während die letzteren (S. 498) sagen, dass sie für solche Unregelmässigkeiten in der Fortleitung, denen sie auch in früheren Versuchen begegnet seien, einen Grund nicht angeben könnten, bezw. von einer atypischen Fortleitung (S. 499) sprechen. — So würde es sich ungezwungen erklären:

1. dass bei den Versuchen mit Virus fixe, also einem constanten Infectionsstoffe,

[1] Nach Högyes enthält in vielen Fällen auch die cerebrospinale Flüssigkeit das Virus.

a) bei subduraler Infection die Medulla oblongata ein Mal schon am 3., das zweite Mal erst am 4. Tage infectiös war,

b) bei intracerebraler Injection die Medulla oblongata ein Mal bereits nach 24 Stunden (!) und ein Mal erst nach 5 Tagen (!), ferner in ein und demselben Versuch nach 24 und 48 Stunden, nicht aber nach drei Tagen infectiös war, ferner ein Mal das Lumbalmark auch bereits an demselben Tage (dem 4.) infectiös war wie ein Mal die Medulla oblongata.

2. Dass bei den Versuchen mit subduraler Infection von Strassenvirus mit ziemlich gleicher Incubationszeit

a) sich die Medulla oblongata ein Mal schon am 6., ein Mal noch nicht bis zum 10. Tage infectiös erwies (Versuche 1 und 4),

b) sich die Medulla am 6. bezw. 7. Tage virulent erwies, in denselben Versuchen aber nicht am 7. und 8. Tage, bezw. am 8. und 9. Tage (Versuche 1 und 3),

c) sich das Lumbalmark ein Mal bereits am 5. Tage ein anderes Mal noch nicht nach 10 Tagen infectiös erwies (Versuche 2 und 4),

d) sich das Lumbalmark in denselben Versuchen am 5. bezw. 7. Tage, nicht aber am 6. bezw. 10. Tage infectiös erwies (Versuche 2 und 3),

e) sich das Lumbalmark bereits am 5. Tage infectiös erwies, nicht aber die Medulla oblongata.

Diese im Verhältniss zu der Zahl der Versuche sehr zahlreichen Ungleichmässigkeiten in der Fortleitung des Strassenvirus und Virus fixe im Centralnervensystem von Kaninchen nach subduraler bezw. intracerebraler Infection würden nach meiner Ansicht in den von mir vorhin erwähnten, bei derartigen Versuchen nicht zu vermeidenden Fehlerquellen eine Erklärung finden; zugleich aber auch darthun, dass man aus ihnen maassgebende Schlussfolgerungen auf eine für Virus fixe und für Strassenvirus verschiedene, **specifische** Art der Fortpflanzung und Vermehrungsfähigkeit im Centralnervensystem wohl nicht ziehen darf.

Die Verfasser haben nun ferner bei ihren Versuchen und den von ihnen daraus gezogenen Schlussfolgerungen Virus fixe und Strassenvirus als gewissermaassen constante Grössen einander gegenüber gestellt[1], wie

[1] Ausserdem haben sie gar nicht einmal mit ganz reinem Strassenvirus gearbeitet, sondern dasselbe hatte bereits Passagen durch Meerschweinchen und Kaninchen (bis zu 3) durchgemacht. Allerdings sagen die Verfasser S. 499, dass sich das Incubationsstadium nicht geändert hatte. Dies trifft aber nicht für alle Versuche zu, denn im Versuche mit Strassenvirus I erkrankte das Controlthier nach 17 Tagen, im 5. u. 3. Versuche mit Strassenvirus I nach einer Kaninchenpassage auch noch nach 17 Tagen, dagegen nach zwei Passagen bereits am 16. u. 15. Tage. Im Versuch 7 schliesslich mit Strassenvirus V nach drei Kaninchenpassagen erkrankte das Controlthier schon am 10. Tage und starb am 12. Tage.

dies in der Litteratur überhaupt vielfach zu geschehen pflegt. Diese Auffassung trifft wohl für das Virus fixe zu, nicht aber für das Strassenvirus.

Das Virus fixe kann dem Kaninchen gegenüber von constantem Werth angesehen werden. „Nach subduraler Injection mit demselben[1] treten in der ersten Hälfte des 6. Tages, manchmal 12 Stunden früher oder später, die nervösen Erscheinungen, gewöhnlich in der Form der Lähmung, häufig genug aber auch in der Form der Erregtheit, auf und unter Fortschreiten der Lähmung, der Temperaturerniedrigung und der Abmagerung tritt nach 7 bis 10 Tagen der Tod ein. Die Reihenfolge der Erscheinungen als auch die Dauer der Krankheit verändert sich durch Weiterimpfen des fixen Wuthvirus von Kaninchen auf Kaninchen nicht, so dass die Wirkung eines im Budapester Institut seit 1886 aus ein und derselben Infectionsquelle weitergezüchteten fixen Wuthvirus nach 10 Jahren auch in ihren Einzelheiten noch immer dieselbe wie damals war; nur in der Dauer der ausgebrochenen Krankheit ist insofern eine Veränderung zu bemerken, dass in den warmen Jahreszeiten die Agonie des gelähmten Thieres 1 bis 2 Tage länger dauert als in den kalten.“ — Dieses Urtheil von Högyes kann ich auf Grund der hier gemachten Beobachtungen nur vollauf bestätigen, sowohl was das Auftreten und den Verlauf der Krankheitserscheinungen anlangt, wie auch die sich immer gleich bleibende letale Wirkung des Virus fixe. Das auf der hiesigen Abtheilung in Gebrauch befindliche Virus fixe wurde vor fast 5 Jahren aus der Wiener Wuthschutzabtheilung bezogen, und ist bis heute sich vollkommen gleich geblieben. Einige vor nicht langer Zeit vorgenommene Vergleiche mit einem wiederum aus Wien erhaltenen Virus fixe haben die völlige Uebereinstimmung beider in jeder Beziehung ergeben.

Das Virus fixe darf also als eine constante Grösse bei seiner Ueberimpfung auf Kaninchen angesehen werden; wie steht es aber nun in dieser Beziehung mit dem Strassenvirus?

Für die Beantwortung dieser Frage steht mir ein recht grosses Material zur Verfügung. Auf der hiesigen Wuthschutzabtheilung werden nämlich nicht nur die Schutzimpfungen der von tollen Hunden u. s. w. gebissenen Personen vorgenommen, sondern es wird auch durch Verimpfungen die Diagnose Wuth bei den beissenden Thieren, in erster Linie natürlich Hunden, deren Köpfe von Amtswegen eingesandt werden, sichergestellt.

---

[1] Högyes, Nothnagel's *Specielle Pathologie und Therapie*. Bd. V. Theil V. II. Abtheilung: „Lyssa“. 1897. S. 41/42.

Diese Verimpfungen auf Kaninchen sind seit Bestehen der Abtheilung in gleicher Weise vorgenommen, nämlich durch subdurale Injection von dichten Emulsionen des verlängerten Markes. Es sind in jedem Falle zwei Kaninchen subdural inficirt worden und seit fast 3 Jahren auch stets noch ein drittes Thier intramusculär, indem je 2 ^{ccm} der Emulsion zu beiden Seiten der Lendenwirbelsäule in die dicke Musculatur injicirt wurde. — Wenn es sich bei diesen diagnostischen Impfungen um ein schon Zeichen beginnender Fäulniss darbietendes Gehirn handelt, wo ein baldiges Zugrundegehen der Versuchsthiere an Meningitis, noch ehe Erscheinungen von Wuth auftreten, zu befürchten ist, dann wird die Gehirnemulsion statt mit steriler Bouillon mit 1 procentiger Carbolsäurelösung gemacht, bleibt 24 Stunden im Eisschrank stehen und wird je drei Kaninchen in einer Menge von 4 bis 5 ^{ccm} intramusculär eingespritzt. — Sämmtliche Thiere werden mindestens 2 Monate lang beobachtet.

Die auf diese Weise angestellten Verimpfungen von Strassenvirus auf Kaninchen haben folgende Ergebnisse gezeitigt:[1]

1. Es starben nach subduraler Impfung mit Strassenvirus (ohne Carbolzusatz) von 626 Kaninchen:

Tabelle I.

Im Laufe der 1. u. 2. Woche	Im Laufe der 3. Woche	Im Laufe der 4. Woche	Im Laufe der 5. Woche	Im Laufe der 6. Woche
65	521	31	7	2
und zwar:			und zwar:	und zwar:
am 9. Tage 1			am 30. Tage 3	am 36. Tage 1
„ 10. „ 3			„ 33. „ 1	„ 37. „ 1
„ 11. „ 4			„ 34. „ 2	
„ 12. „ 15			„ 35. „ 1	
„ 13. „ 24				
„ 14. „ 18				

2. Es starben nach intramusculärer Impfung von Strassenvirus (mit 1 procentiger Carbolsäurelösung) von 48 Kaninchen:

[1] Die Gesammtzahl dieser Verimpfungen ist im Laufe der Jahre natürlich eine viel grössere gewesen, als die nachfolgenden Tabellen erkennen lassen; in letztere sind aber nur diejenigen Thiere aufgenommen, bei denen über Impfungs-, Erkrankungs- und Todestag genaue Vermerke in den Listen enthalten waren.

Tabelle II.

Im Laufe der 1. u. 2. Woche	Im Laufe der 3. Woche	Im Laufe der 4. Woche	Im Laufe der 5. Woche	Im Laufe der 13. Woche u. spät.
4	26	10	7	3
und zwar:			und zwar:	und zwar:
am 11. Tage 1			am 30. Tage 1	am 86. Tage 1
„ 12. „ 1			„ 31. „ 1	„ 101. „ 1
„ 13. „ 1			„ 32. „ 3	„ 122. „ 1
„ 14. „ 1			„ 34. „ 1	
			„ 35. „ 1	

3. Unter 147 Fällen, wo je zwei Thiere subdural und eins intramusculär mit Strassenvirus (ohne Carbolzusatz) inficirt waren, und alle drei Thiere bis zum Ausbruch und Verlauf der Wuth gesund geblieben waren, erkrankten die intramusculär inficirten Thiere:

Tabelle III.

Früher als die subdural inficirten	Zugleich mit dem subdural inficirten	Später als die subdural inficirten
18 Mal	108 Mal	21 Mal
und zwar:		und zwar:
1 Tag 7 Mal		1 Tag 10 Mal
2 Tage 5 „		2 Tage 3 „
3 „ 4 „		4 „ 2 „
5 „ 1 „		7 „ 2 „
12 „ 1 „		8 „ 1 „
		12 „ 1 „
		15 „ 1 „
		16 „ 1 „

4. Die Wuth verlief bei mit Strassenvirus inficirten Kaninchen von den ersten sichtbaren Erscheinungen bis zum Tode:

Tabelle IV.

	In 2 Tagen	In 3 Tagen	In 4 Tagen	In 5 Tagen	In 6 Tagen
a) Bei 497 subdural inficirten Thieren .	139 Mal	241 Mal	83 Mal	26 Mal	8 Mal
b) Bei 255 intramuskulär inficirten [1] Thieren	89 „	109 „	39 „	11 „	7 „
Summa 752	228 Mal	350 Mal	122 Mal	37 Mal	15 Mal

[1] Mit und ohne Carbolzusatz zu den Emulsionen.

Aus diesen kleinen Tabellen sind zunächst nachfolgende Schlüsse in Betreff des Strassenvirus zu ziehen:

1. Der zeitige Verlauf der einmal ausgebrochenen Wuth (Tabelle IV) nach Infection mit Strassenvirus (subdural oder intramusculär) ist ein recht gleichmässiger. Der Tod erfolgt in 2 bis 5 Tagen[1] und nur sehr selten erleben die Thiere den 6. Tag.

2. Die Incubationsdauer ist sowohl bei subduraler, wie intramusculärer Impfung mit Strassenvirus eine ausserordentlich variabele (Tabelle I u. II). Von den in den Tabellen I und II angegebenen Zahlen muss die Dauer der ausgebrochenen Krankheit abgezogen werden, um die Incubationszeit zu erhalten. Nimmt man die Krankheitsdauer im Durchschnitt mit 4 Tagen (übereinstimmend mit Högyes) an, so ergeben sich Incubationszeiten von 5 bis 33 bezw. 7 bis 31[2] Tagen.[3] Das sind doch sehr erhebliche Unterschiede zwischen dem einen und dem anderen Strassenvirus. Diese Incubationszeiten kommen der des Virus fixe ausserordentlich nahe, ja sind in einzelnen Fällen ihr sogar gleich! In der weitaus grössten Zahl der Fälle erfolgte der Tod der Thiere in der dritten Woche, so dass die Incubation 11 bis 17 Tage währte; aber in einer durchaus nicht kleinen Zahl der Fälle, 65 Mal unter 626, d. h. in über 10 Procent betrug die Incubationsdauer nur 5 bis 10 Tage und in weiteren 6·4 Procent, 40 Mal unter 623, 18 bis 33 Tage. — Bei den intramusculär mit Strassenvirus (unter 1 Procent Carbolzusatz) inficirten Kaninchen stellen sich diese Verhältnisse ganz ähnlich. In der Mehrzahl der Fälle betrug die Incubationszeit 11 bis 17 Tage, in 8·3 Procent 7 bis 10 Tage und bei 35·4 Procent 18 bis 31 Tage (wenn man von den drei Fällen in Tabelle II letzte Spalte absieht). Diese Uebereinstimmung ist in mehr als einer Hinsicht bemerkenswerth!

Wie sind nun diese Schwankungen der Incubationsdauer des Strassenvirus bei gleichartigem Infectionsmodus der Kaninchen zu erklären? Marx[4] sagt über die Incubationsdauer des Strassenvirus bei Kaninchen, dass dieselbe sehr schwanke. Nach subduraler und cerebraler Impfung

---

[1] Nach Högyes, a. a. O. S. 42: in 3—5 Tagen.

[2] Von den zwei Fällen in der letzten Spalte der Tabelle II abgesehen.

[3] Nach Högyes (a. a. O., S. 41, 42 u. 65) erkranken die mit Strassenvirus subdural inficirten Kaninchen nach einer Incubationsdauer von 12—21 Tagen (durchschnittlich 15 Tagen) und erliegen der Wuth nach 3—5 Tagen. Bezüglich der Incubationsdauer können zwar Schwankungen aufwärts bis zu 20, abwärts bis zu 10 Tagen vorkommen, es muss aber als eine Seltenheit angesehen werden, im Falle das mit Strassenvirus geimpfte Kaninchen schon vor dem 10. oder erst nach dem 20. Tage erkrankt.

[4] *Bibliothek* von Coler. Bd. XI. S. 273.

treten die Erscheinungen gewöhnlich nach 10 bis 14 Tagen auf, nach den anderen Methoden verzögere sich der Ausbruch der Wuth bis zu 3 und 4 Wochen. Handele es sich um faules Gehirn, in dem schon viel Wuthvirus zu Grunde gegangen sei, könne die Incubation gelegentlich 6 bis 12 Wochen betragen. Nach Marx hängt also die Länge der Incubationsdauer mit dem Modus der Infection[1] und dem grösseren oder geringeren Gehalt des Impfmateriales an Wuthvirus zusammen. Da nun in unseren Fällen der Infectionsmodus immer gleich war, so bliebe nur die zweite erwähnte Möglichkeit, um die verschieden langen und die sehr langen Incubationszeiten zu erklären. — Wir wissen durch die Versuche von Högyes, dass das Virus fixe bei subduraler Infection in bestimmter Menge einverleibt werden muss, um eine typische Lyssa zu erzeugen, und dass man durch Verdünnungen der Emulsionen ein verlängertes Incubationsstadium schaffen kann; geht man mit den Verdünnungen zu weit, so tritt überhaupt keine Lyssa auf. Es wäre demnach denkbar, dass die beobachteten, verschieden langen Incubationszeiten bei unseren Infectionen mit Strassenvirus dadurch zu erklären wären, dass bis zu der erfolgten Verimpfung auf die Kaninchen eine mehr oder minder grosse Anzahl der Wuthmikroben zu Grunde gegangen sei, und zwar wie Marx dies für sehr lange Incubationszeiten annimmt, durch Fäulniss der zur Impfung benutzten Gehirne.

Diese Erklärung ist aber nach meiner Ueberzeugung für unsere Fälle ausgeschlossen. Marx sagt selbst[2], dass die Resistenz des Virus eine recht erhebliche, ganz besonders auch Fäulnisserregern gegenüber sei, und dass Gehirn von Thieren, die 2 bis 4 Wochen in der Erde gelegen haben, und wo das Gehirn schon in die stinkendste Fäulniss übergegangen ist, meist noch virulent sei. Nach Galtier[3] bleibt das Wuthvirus in Cadavern trotz der Fäulniss noch 15 bis 45 Tage virulent. — Die bei den Verimpfungen auf der hiesigen Wuthschutzabtheilung zur Verwendung kommenden Gehirne wuthverdächtiger Thiere sind aber nicht so sehr lange Fäulnissprocessen ausgesetzt gewesen; dieselben kommen, von ganz wenigen Ausnahmen abgesehen, immer schon einige Tage nach dem Tode des betreffenden Thieres zur Verimpfung, so dass von einer in Betracht zu ziehenden Verminderung der Menge des Wuthvirus durch Fäulnisserreger wohl keine Rede sein kann. — Wie noch nebenbei bemerkt sein mag, geht die relativ grosse Widerstandsfähigkeit der Wutherreger auch aus ihrer Resistenz der längeren Einwirkung von 1 procentigen Carbolsäurelösungen

[1] Subdural, intracerebral, intraspinal, intraoculär, intramusculär.

[2] A. a. O. S. 269.

[3] *Soc. de biolog.* 1888.

gegenüber hervor. Während nach Babes' Versuchen die mit 1 procentiger Carbolsäure versetzte Hirnemulsion erst nach 2 bis 3 Stunden ihre Virulenz verlieren soll, ist das in unseren Versuchen noch nach 24 Stunden nicht der Fall.

Ein directer Beweis aber dafür, dass die verschieden lange Incubationsdauer bei den Infectionen mit Strassenvirus nicht durch eine z. B. in Folge von Fäulniss eingetretene Verminderung der Wutherreger in den einzelnen Fällen bedingt ist, ergiebt sich aus dem Vergleich der in Tabelle I und II enthaltenen Fälle, wonach bei den mit noch nicht fauligen Gehirnen inficirten Thieren (Tabelle I) die Incubationszeiten fast genau innerhalb derselben Grenzen und mit derselben Häufigkeit schwanken, wie bei den mit fauligen Gehirnen geimpften Thieren (Tabelle II), und wo ausser der Fäulniss auch noch die 24stündige Einwirkung der 1 procentigen Carbolsäurelösung mit in Rechnung zu setzen ist.

Es kann demnach wohl nicht zweifelhaft sein, dass die nach den in gleicher Weise und mit gleichen Mengen der Emulsionen ausgeführten Infectionen mit Strassenvirus bei Kaninchen beobachtete sehr variable Incubationsdauer auf specifischen Eigenschaften des zu der Infection jeweils benutzten Strassenvirus beruhen muss, und dass ferner das Strassenvirus nicht in gleicher Weise wie das Virus fixe als ein constanter Werth dem Kaninchen gegenüber anzusehen ist.[1] —

3. Die Incubationsdauer ist bei subduraler und bei intramusculärer Infection mit ein und demselben Strassenvirus (Tabelle III) nicht wesentlich verschieden, in weitaus der Mehrzahl der Fälle sogar gleich. Unter den 146 Fällen, wo je zwei Kaninchen subdural und eins intramusculär mit demselben Strassenvirus inficirt wurden, erkrankten 107 Mal die Thiere gleichzeitig, in 18 Fällen erkrankten die intramusculär geimpften Thiere früher als die subdural geimpften, und von den 21 Fällen, wo dieselben später erkrankten, dauerte die Incubation nur 11 Mal länger, als einen Tag mehr.

Auch bei den in Tabelle I und II enthaltenen Fällen (Emulsionen ohne und mit Carbolzusatz) war die Incubationsdauer bei den subdural (Tabelle I) und intramusculär (Tabelle II) inficirten Thieren im Ganzen übereinstimmend lang.

---

[1] Nach Högyes, a. a. O., S 65 ist die durchschnittlich 15tägige Incubationsdauer nach subduraler Infection der Kaninchen als Maassstab für die Infectiosität des Strassenvirus anzunehmen.

Daraus geht hervor, dass der Ausbruch der Wuth nach subduraler und intramusculärer Infection, von einigen Ausnahmen abgesehen, gleich schnell erfolgt und diese Thatsache lässt besondere Schlüsse auf die Verbreitungsweise des Wuthvirus im Körper zu.

Seit jeher haben die Anschauungen, dass das Wuthvirus einerseits auf dem Wege der Blut- und Lymphbahn, andererseits auf dem Wege längs der Nerven in das Centralnervensystem gelange, ihre Anhänger gehabt. Für jede der beiden Anschauungen liessen sich Gründe dafür und dawider anführen. Högyes behandelt diesen Gegenstand in seiner Monographie über Lyssa S. 72ff. eingehend, und spricht seine Ansicht schliesslich dahingehend aus, dass die Verbreitung durch die Nerven doch nicht die einzige Art ist, auf welche das Wuthvirus zum Centralnervensystem gelangt, sondern, dass dies auch noch durch die Blut- und Lymphgefässe geschehen kann, schon weil man mittels intravenöser Injection Wuth erzeugen kann. Högyes hält die Theorie der doppelten Leitung für die richtige, wenn auch nicht bestritten werden kann, dass mit der Theorie der Nervenleitung die einzelnen Erscheinungen des Wuthprocesses bedeutend leichter erklärt werden können.

Auch die nach den hier gemachten Erfahrungen meist gleich lange, zum Theil sogar kürzere Incubationsdauer nach intramusculärer und nach subduraler Infection, lässt die Anschauung von einem ausschliesslichen Vordringen des Wuthvirus auf dem Wege der Nervensubstanz zum Centralorgan nicht zu. — Wenn bei der intramusculären Infection das Wuthvirus nur von den bei der Injection verletzten Nerven aus und durch diese zu den Centralorganen vordringen sollte, dann wäre — abgesehen davon, dass die gleichzeitig inficirte Fläche der Nervensubstanz viel kleiner wäre als bei subduraler Infection — der Weg dorthin um ein Vielfaches länger als bei subduraler Infection, und es wäre nicht verständlich, warum dennoch die Incubationszeiten in beiden Fällen die gleichen bleiben. Die gleich lange Incubationsdauer in so zahlreichen Fällen nach subduraler und intramusculärer Infection bei unseren Thieren spricht entschieden gegen die reine Nervenleitung von den bei der Injection in die Musculatur getroffenen Nerven aus. Es muss zweifellos noch einen anderen Weg geben, auf dem der Infectionsstoff das Centralnervensystem erreichen kann, und zwar verhältnissmässig recht schnell. Dieser Weg ist durch die in der Musculatur reichlich vorhandenen Lymph- und Blutbahnen gegeben. Bei der Injection von so grossen Mengen der Gehirnemulsionen in die Musculatur, wie bei unseren Versuchsthieren, kann eine fortdauernde Aufnahme und Weiterverbreitung des Infectionsstoffes auf dem Wege der Lymph- und Blutbahnen zu den Centralorganen stattgehabt haben.

Die Fortpflanzung von der Injectionsstelle zu dem Centralnervensystem muss aber auch eine recht schnelle sein, schneller, als sie auf dem Wege der reinen Nervenleitung wohl möglich sein dürfte, wenn man nämlich mit Högyes [1] annimmt, dass die eigentliche Incubation der Lyssa mit dem Zeitpunkt des Hineingelangens der Erreger in das Centralnervensystem beginnt, dass die Zeit, die von da ab bis zum Erscheinen der ersten Wuthsymptome verstreicht, jener Incubationsdauer entspricht, die nach subduraler Infection beobachtet wird, und dass schliesslich jener Ueberschuss, der bei den je nach den verschiedenen Infectionsarten sehr verschiedenen und oft recht langen Incubationen beobachtet wird, die Zeit anzeigt, welche das Virus benöthigt, um von der Infectionsstelle in das centrale Nervensystem zu gelangen. — Da nun bei unseren Fällen ein solcher Ueberschuss bei den Incubationen nach intramusculärer Infection in der Mehrzahl überhaupt nicht, und wo er vorhanden, nur ein sehr kleiner war, so folgt daraus, dass die Zeit, welche das Wuthvirus brauchte, um von der Injectionsstelle in das Centralnervensystem zu gelangen, nur eine äusserst kurze gewesen sein kann.

Soviel über die von mir auf der hiesigen Wuthschutzabtheilung gemachten Beobachtungen und Erfahrungen. Aus denselben geht unter anderem wohl zweifellos hervor, dass man, wie ich Seite 366 bei den Einwänden gegen die Untersuchungsmethode von Kraus und seinen Mitarbeitern sagte, besonders bei reichlicher Einverleibung des Infectionsmateriales, mit einer Verbeitung des Wuthvirus durch Lymphe und Blut ausser derjenigen durch die Substanz von Nerven- und Centralnervensystem zu rechnen hat.

Ohne schliesslich nochmals meine bisherigen Einwände gegen die von Kraus und seinen Mitarbeitern auf Grund ihrer Versuche aufgestellte Theorie von dem Unterschied zwischen Virus fixe und Strassenvirus in Kürze zusammenzufassen, möchte ich aus den Versuchen der Verfasser noch eins hervorheben, was mir sogar direct gegen die von ihnen ausgesprochene Auffassung zu sprechen scheint, und zwar unbeschadet darum, ob etwa bei ihren Versuchen die von mir erwähnten Fehlerquellen mit untergelaufen sind.

Wenn nämlich die Verfasser bei subduraler und intracerebraler Infection mit dem Virus fixe, bei welchem doch immer die Incubationsdauer und der Krankheitsverlauf zeitig gleich sind, ein Mal schon nach 24 Stunden und ein anderes Mal erst am 5. Tage die Infectiosität der Medulla oblongata (woraus sie die Schnelligkeit der Vermehrung und Fortpflanzung des Virus

[1] A. a. O. S. 73.

schlossen), nachweisen konnten, dann ist eigentlich daraus unbedingt der Schluss zu ziehen, dass die Schnelligkeit der Fortpflanzung bezw. der Vermehrung des Virus fixe im Centralnervensystem ein Mal keine constante, also auch keine specifische sein kann, und dass zweitens diese Schnelligkeit mit der Incubationsdauer selbst nichts zu thun haben kann. — Da es sich bei diesen Versuchen um das in seiner Wirkung stets gleiche Virus fixe handelte, so wären die entbluteten Thiere, deren Medulla sich einerseits nach 24 Stunden, andererseits erst nach 5 Tagen infectiös erwies, wenn sie nicht vorher getödtet wären, nach gleicher Incubations- und Krankheitsheitsdauer an Wuth gestorben. Wenn wir letzteres nun bestimmt wissen, so ist doch klar, dass der Verlauf der ganzen Infection von einer bestimmten Schnelligkeit der Vermehrung bezw. Fortpflanzung des Virus fixe im Gehirn unabhängig und noch von etwas Anderem abhängig sein muss! — Ganz analog verhält es sich mit den Versuchen der Verfasser mit subduraler Verimpfung von Strassenvirus; wo z. B. ein Mal die Medulla oblongata am 6. Tage, ein anderes Mal noch nicht am 10. Tage infectiös war, trotzdem Strassenvirus mit ziemlich gleicher Incubationsdauer zu den Versuchen benutzt war.

Wenn nun die Verschiedenheit des Strassenvirus und des Virus fixe auf einer verschiedenen Fortpflanzungs- oder Vermehrungsfähigkeit, wie Kraus und seine Mitarbeiter es annehmen, nicht beruht, was könnte dann wohl diese Verschiedenheit erklären?

Högyes, einer der besten Kenner der Lyssa, glaubt die Verschiedenheit in der Wirkung des Strassenvirus und des Virus fixe mit der Menge der Wuthmikroben erklären zu können, indem er bei seinen diesbezüglichen Betrachtungen von seinen Versuchen über die Wirkungen des verdünnten Virus ausgeht. Er sagt[1]: „Die gleichen Volumina der successive weniger verdünnten, daher auch successive mehr fixes Virus enthaltenden Emulsionen erzeugen nach successiv sich verkürzender Incubation die Wuth, ihre Virulenz ist daher gesteigert. Es entsteht aber nun die Frage, ob die bereits erwähnte Steigerung der Virulenz, die bei successiven Weiterimpfungen des Strassenwuthvirus beobachtet wird, nicht auch auf eine solche quantitative Vermehrung der Wuthmikroben und des von diesen erzeugten Giftes zurückgeführt werden könnte, oder mit anderen Worten, ob beim Erlangen der Fixität die Erhöhung der Virulenz nur eine scheinbare sei. Aus den Verdünnungen zu urtheilen, müsste ein

[1] A. a. O. S. 71.

Stück verlängertes Mark eines an Strassenwuth verendeten Hundes ohne Zweifel weniger Mikroben und auch weniger Wuthgift enthalten, als das gleich grosse Stück Mark eines mit Passagevirus geimpften und gestorbenen Kaninchens; es bleibt aber noch die Frage zu beantworten, ob nicht die gifterzeugende Fähigkeit der Wuthmikroben eine stärkere wird, und ob die Differenz nicht dadurch entsteht, dass bei derselben gifterzeugenden Fähigkeit für die Vermehrung der Mikroben das Nervensystem des Kaninchens einen geeigneteren Nährboden darstellt, als das Hundehirn. Dies würde experimentell dann bewiesen sein, wenn mit der subduralen Einimpfung einer grösseren Menge des Strassenwuthvirus gelingen würde, die Wuth mit einer 5- bis 6 tägigen Incubation bei Kaninchen zu erzeugen. Daraus hönnte nun der Schluss gezogen werden, dass auch das Strassenvirus enthaltende Hirn mit derselben gifterzeugenden Fähigkeit versehene Mikroben enthält, wie das Passagevirus enthaltende, folglich bei der Erhöhung und Abschwächung der Virulenz bloss quantitative Verhältnisse maassgebend sind."

Auch der von Högyes vertretenen Ansicht über die Gründe der Verschiedenheit des Strassenvirus und des Virus fixe möchte ich mich nicht anschliessen. Ich bin vielmehr der Meinung, dass der in Frage stehende Unterschied nur in der Verschiedenheit der gifterzeugenden Fähigkeiten der dem Strassenvirus und dem Passagevirus eigenen Mikroben bedingt ist.

Die Symptome der ausgebrochenen Wuth (Fieber, beschleunigte Athmung und Herzthäthigkeit, Reizerscheinungen von Seiten der Medulla oblongata, des Gehirns, des Rückenmarkes bis zu ganz schweren Lähmungen), gleichviel, ob die Infection mit Strassenvirus oder Virus fixe erfolgte, weisen darauf hin, dass der Sitz und das Angriffsobject der Erkrankung im Centralnervensystem zu suchen ist. An welcher Stelle des Körpers auch immer die Infection zu Stande kam, ob künstlich oder natürlich, ob vor kürzerer oder längerer Zeit, immer muss das Wuthvirus auf irgend einem Wege in das centrale Nervensystem gelangen, sich dort vermehren, bis seine deletären Wirkungen auf das letztere sich in den Erscheinungen der ausgebrochenen Wuth offenbaren, und nach der Verschiedenheit der angegriffenen Theile des Centralnervensystems die zwei Gruppen von Krankheitsbildern, die rasende oder die stille Wuth, erzeugen, je nachdem die Reiz- oder die Lähmungserscheinungen überwiegen.

Die mannigfachen Wuthsymptome entstehen durch die Functionsstörungen der angegriffenen Nervenzellen[1]; die Wirkung des Wuthvirus auf die Nervenzelle besteht in einem destructiven Process, welcher ausser

[1] Högyes, a. a. O. S. 79.

in Veränderungen in der Structur der Kerne, und Veränderungen in der Form und Structur der Nervenzellen in dem Chromatinzerfall (Chromatolyse) seinen anatomischen Ausdruck findet, und welcher zuerst einen fortschreitenden Reizzustand, dann eine darauffolgende Lähmung bedingt. Dieser chromatolytische Process ist aber nichts Charakteristisches für die Lyssa, sondern es findet sich bei anderen Infectionskrankheiten, z. B. Tetanus Botalismus[1]; Brom-, Nicotin-, Morphium-, Phosphorvergiftung. Wenn diese Gifte in den Stoffwechsel der Nervenzellen hineingelangen, regen sie hier destructive Processe an, die für die einzelnen Gifte nicht specifische sind, die auch zuerst zu einem erhöhten Reizzustande, mit dem Fortschreiten des destructiven Processes aber zur Erschöpfung und Lähmung der Nervenzellen führen.[2] — Die von den Wuthmikroben producirten Giftstoffe, deren Wirkung auf die Zellen des Centralnervensystems wir in functioneller und anatomischer Hinsicht genau kennen, und welche sich nach Infection mit Strassenvirus und Passagevirus im Ganzen gleich bleiben, sind uns noch vollkommen unbekannt. Trotzdem kann es nicht zweifelhaft sein, dass die uns gleichfalls noch unbekannten Erreger der Lyssa zu den toxisch wirkenden Mikroben gehören; wobei es vorläufig dahingestellt bleiben muss, ob ihre Giftwirkung vorwiegend an die Leibessubstanz der Mikroben gebunden ist, wie bei den Typhus- und Cholerabakterien, oder an ein Secretionsproduct derselben. Mir ist das letztere das Wahrscheinlichere; ihre Wirkung auf das Centralnervensystem kommt der Wirkung der Tetanusbakterien nahe.

Dass es die von den Wuthmikroben gebildeten Toxine und nicht die Erreger der Wuth selbst sind, welche die Schädigungen der Zellen des Centralnervensystems mit den darauf folgenden functionellen Störungen hervorrufen, geht auch daraus hervor, dass alle Theile des Centralnervensystems sich schon länger vollvirulent bei weiteren Verimpfungen erweisen können, ehe noch Erscheinungen von gestörten Functionen sich geltend machen. So sagt Högyes[3], dass zu Beginn des Ausbruches der nervösen Erscheinungen das Gehirn bereits vollvirulent ist; die in diesem Stadium von lebenden Kaninchen durch eine Trepanationslücke entnommenen Theile der Hirnrinde erzeugen bei anderen Kaninchen mit Sicherheit die Wuth. Bei mit fixem Virus subdural inficirten Kaninchen erscheinen die ersten nervösen Symptome im Durchschnitt am 6. Tage; da aber zu dieser Zeit bereits beide Gehirnhemisphären virulent sind, so kann es als wahrscheinlich angenommen werden, dass die Virulenz

[1] Marx, a. a. O. S. 271.
[2] Högyes, a. a. O. S. 57.
[3] A. a. O. S. 79.

den Bulbus noch früher erreicht. — Roux und Ferré[1] constatirten, dass bei Kaninchen nach subduraler Infection mit Virus fixe die Medulla bereits am 4. Tage virulent ist, wo das Thier noch völlig gesund erscheint, und aus den Versuchen von Kraus und seinen Mitarbeitern ergiebt sich gleichfalls, dass die Medulla bereits eine ganze Reihe von Tagen vor dem Ausbruch der ersten nervösen Wutherscheinungen die Erreger enthalten muss, so bei Virus fixe ein Mal sogar schon ungefähr 5 Tage (24 Stunden nach der Infection) vorher und beim Strassenvirus ein Mal schon 10 Tage (am 6. Tage nach der Infection bei einer Incubationsdauer des benutzten Virus beim Controlthier von 16. Tagen, wie Versuch 1) vorher.

Strassenvirus und Virus fixe haben also die übereinstimmenden Eigenschaften, dass sie durch ein und dieselbe Species von Mikroben erzeugt werden, dass sie im Wesentlichen gleiche Krankheitserscheinungen, den gleichen Krankheitsverlauf und die gleichen anatomischen Veränderungen hervorrufen. Sie unterscheiden sich aber durch die verschiedene Länge der Incubationsdauer und die Constanz der letzteren beim Virus fixe.

Nach meiner Ansicht sind die Unterschiede in der Incubationsdauer zwischen Strassenvirus und Virus fixe, sowie auch die grossen zeitlichen Unterschiede in der Incubationsdauer nach Infectionen mit Strassenvirus aus der Verschiedenheit der gifterzeugenden Fähigkeiten der jeweils zur Infection benutzten Mikroben zu erklären, sei es, dass dies Gift verschieden schnell, in verschiedener Menge oder als ein verschieden intensiv wirkendes producirt wird. Mit dieser Annahme würden nach meiner Ansicht auch alle unsere Kenntnisse über die Eigenschaften des Lyssavirus und seine Wirkungen nicht im Widerspruch stehen.

Die ersten nervösen Erscheinungen nach subduraler Infection mit Strassenvirus sowohl, als auch mit Virus fixe treten nicht dann auf, wenn die Erreger der Wuth in's Centralnervensystem gelangt und sich in demselben überall verbreitet haben, sondern oft viel später, und zwar erst dann, wenn eine qualitativ oder quantitativ ausreichende Menge des die Zellen des Centralnervensystems schädigenden und in ihren Functionen störenden Giftes gebildet ist. Dabei dürfte nach früher Gesagtem noch mit der Möglichkeit zu rechnen sein, dass die von den Wutherregern producirten Gifte von ihrer Bildungsstätte aus durch die Circulation von Lymphe und Blut einzelne Partieen des Centralnervensystems erreichen können, ehe die Wutherreger selbst auch bis hier vorgedrungen sind.

Dass die Incubationsdauer des Virus fixe kürzer als die des Strassenvirus und eine constaut bleibende ist, d. h. das gleichwirksame Gift

---

[1] *Annales de l'Institut Pasteur.* 1889.

früher und jedes Mal in der gleichen Zeit von den Wuthmikroben erzeugt wird, findet seine Erklärung, wenn man die Entstehung des Virus fixe aus dem Strassenvirus durch eine sehr lange Reihe von Thierpassagen im Auge behält, denn wir wissen, dass auch eine Reihe anderer toxisch wirkender Infectionserreger durch häufigere und andauernde Thierpassagen gleicher Art in ihrer Virulenz erhöht und auf gleicher Höhe erhalten werden können, so dass die Dauer der durch ihre Verimpfung erzeugten Krankheitsbilder bei den Thieren wesentlich verkürzt wird. Dabei ist die Menge der einverleibten Mikroorganismen durchaus nicht das Ausschlaggebende; so bedarf es z. B. in Fällen, wo 1 bis 2 ccm der Cultur eines wenig virulenten Mikrobenstammes die Versuchsthiere im Laufe einiger Tage erst tödten, unter Umständen nur einer um das tausend- bis hunderttausendfach geringeren Menge derselben Mikroben, nachdem diese eine Reihe von gleichen Thierpassagen durchgemacht haben, um dieselbe Wirkung im Verlauf einer Anzahl von Stunden zu erzielen. Auch hier gelangt man schliesslich, wie beim Virus fixe, an eine Grenze, von der ab sich die Virulenz durch weitere Passagen nicht mehr erhöhen lässt.

Die verschieden lange Incubationsdauer ist nicht eine Folge des langsameren oder schnelleren Vordringens der Wuthmikroben im Centralnervensystem, auch nicht der verschieden grossen im Virus fixe und Strassenvirus vorhandenen Mengen der Wutherreger, sondern sie ist die Folge der verschiedenen Giftproductionsfähigkeit.

Dadurch erklären sich auch auf einfache Weise die bei gleichartigem Infectionsmodus (subdurale Injection gleich dichter Emulsionen) bei Kaninchen beobachteten grossen Unterschiede der Incubationsdauer nach Infectionen mit Strassenvirus, wie sie aus den von mir mitgetheilten Tabellen sich ergeben. Die verschiedenen zur Impfung benutzten Stämme von Strassenvirus besitzen eben sehr verschiedene Fähigkeiten in der Gifterzeugung und so kommt es, dass das Strassenvirus unter Umständen einerseits in seiner Incubationszeit dem Virus fixe sehr nahe kommen kann, andererseits hierin einen grossen Spielraum aufweisen kann.

Eine solche variable Virulenz eines bestimmten, toxisch wirkenden Krankheitserregers, sei es bei ganzen Epidemieen, sei es bei von einzelnen Krankheitsfällen gezüchteten Stämmen, wird auch sonst häufig genug beobachtet.

Anmerkung während des Druckes. S. 365 erste bis dritte Zeile sind wie folgt zu ändern: 1. Beim Virus fixe schwankt die Vermehrungs- bezw. Fortpflanzungsgeschwindigkeit zwischen 1 u. 5 Tagen; 2. beim Strassenvirus zwischen 6 u. 11 Tagen.

[Aus dem pathologischen Institut zu Leipzig.]
(Director: Geh. Med.-Rath Prof. Marchand.)

Ein Beitrag zur Pathologie des Milzbrandes beim Menschen.

Von

Dr. W. Risel,
I. Assistenten am pathologischen Institut zu Leipzig.

(Hierzu Taf. V.)

Vor Kurzem gelangten im pathologischen Institute zu Leipzig zwei Milzbrandfälle zur Section, die wegen ihres ungewöhnlichen pathologisch-anatomischen Befundes bemerkenswerth erscheinen. In dem einen handelte es sich um ein sehr charakteristisches Beispiel von Inhalationsmilzbrand, das in seinen wesentlichen Punkten völlig mit den Darstellungen übereinstimmt, wie sie zuerst Kundrat[1], Eppinger[2,3] und Paltauf[4], später S. Lodge fils[5], Schottmüller[6,7], Petroff[8], Kreissl[9] vom

[1] Kundrat, Hadernkrankheit. *Mittheilungen des Vereins der Aerzte in Steiermark.* 1879. S. 126.

[2] H. Eppinger, Pathologische Anatomie und Pathogenesis der Hadernkrankheit. Vorläufige Mittheilung. *Wiener klin. Wochenschrift.* 1888. S. 1241 u. 1276.

[3] Derselbe, Die Hadernkrankheit, eine typische Inhalations-Milzbrandinfection beim Menschen. Jena 1894.

[4] R. Paltauf, Zur Aetiologie der „Hadernkrankheit". *Wiener klin. Wochenschrift.* 1888. Nr. 18—26. S. 382, 403, 419, 438, 456, 480, 499, 520, 538.

[5] S. Lodge fils, La maladie des trieurs de laine (charbon bronchopulmonaire). *Archives de médecine expérimentale.* 1890. II. p. 789.

[6] H. Schottmüller, Ueber Lungenmilzbrand. *Mittheilungen aus den Hamburgischen Staatskrankenanstalten.* 1897. Bd. I. Hft. 3. S. 279.

[7] Derselbe, Ueber Lungenmilzbrand. *Münchener med. Wochenschrift.* 1898. Nr. 39. S. 1231.

[8] Petroff, Le charbon pulmonaire (Maladie de chiffoniers). *Archives russes de pathologie.* 1897. T. 3. Nr. 6. p. 642.

[9] B. Kreissl, Zur Casuistik des Lungenmilzbrandes. *Wiener klin. Wochenschr.* 1901. Nr. 42. S. 1027.

Lungenmilzbrand gegeben haben, das aber wegen seiner eigenthümlichen Aetiologie, des Vorkommens im Betriebe einer Drogenfabrik, wie es anderweit meines Wissens noch nicht beobachtet ist, von besonderem Interesse erscheint.

Im zweiten Falle, wo sich Milzbrandpusteln in der Nase und im Darm fanden, stand weitaus im Vordergrunde des Befundes eine ausserordentlich weit verbreitete hämorrhagische Leptomeningitis cerebrospinalis, durch Milzbrandbacillen verursacht, ausserdem multiple Blutungen im Gehirn und Rückenmark. Dieser Fall ist vom allgemeinen Standpunkte aus von einer gewissen Bedeutung deshalb, weil die Infection der Meningen mit grösster Wahrscheinlichkeit von der Nasenhöhle aus durch Vermittelung der perineuralen Lymphscheiden der Olfactoriusverzweigungen zu Stande gekommen ist.[1]

I. Inhalationsmilzbrand.

Krankengeschichte.[2]

Dieser Fall betraf eine 54jährige Witwe, die vorher ganz gesund, am 10. Mai 1902 plötzlich heftig erkrankte, so dass sie ihre Arbeit in einer Drogenfabrik aussetzen musste. Sie fühlte sich auffallend unwohl und elend, hatte starkes Beklemmungsgefühl auf der Brust, bekam schlecht Luft. Die Erscheinungen nahmen an Schwere zu, so dass die Kranke am Abend des 12. Mai das Krankenhaus St. Jakob aufsuchte. Ausser den bereits angeführten Beschwerden klagte sie bei der Aufnahme über Schmerzen im Knie und Fuss, in den Schultergelenken und im Kreuz, sowie darüber, dass ihr sehr ängstlich zu Muthe sei. Die Anamnese ergab keine besonderen Anhaltspunkte; im 10. Lebensjahre hatte Pat. einen Typhus überstanden, vor einem Jahre Gelenkrheumatismus. Von besonderen Veränderungen war objectiv nicht viel nachzuweisen. Auffallend war eine hochgradige Cyanose, besonders des Gesichts, und stark dyspnoische Athmung. Der Gesichtsausdruck war ängstlich, die Extremitäten fühlten sich kühl an. Der Percussionsschall war über beiden Lungen hinten unten etwas verschärft, das Athmungsgeräusch in diesem Bereich etwas abgeschwächt. Die Herzaction war stark beschleunigt, der Puls sehr klein und frequent; die Herzdämpfung dabei nicht verbreitert, die Herztöne rein. Die Milz erschien etwas vergrössert. Das Epigastrium war druckempfindlich. Fieber bestand nicht. Temperatur 36·2°.

Bereits in der Nacht nach der Aufnahme (vom 12. zum 13. Mai) früh $^1/_2$ 1 Uhr verstarb die Pat., ohne dass Klarheit über die Natur der Erkrankung hätte gewonnen werden können.

---

[1] Ich habe über diese beiden Fälle auf der Karlsbader Naturforscherversammlung (Sept. 1902) kurz berichtet.

[2] Für die Ueberlassung der klinischen Notizen über beide Fälle bin ich Hrn. Geh.-Rath Curschmann und Hrn. Dr. Cichorius zu Dank verpflichtet.

Die Section wurde am nächsten Morgen um 11 Uhr vorgenommen und ergab eine starke Schwellung und hämorrhagische Infiltration der Lymphdrüsen in der Umgebung der Theilungsstelle der Trachea, eine eigenthümliche ödematöse Durchtränkung des mediastinalen Gewebes und grosse seröse Ergüsse im Herzbeutel und in beiden Pleurahöhlen, anscheinend ohne besondere Veränderungen der Lungen, im linken Hauptbronchus einen kleinen hämorrhagischen Herd, ferner eine sehr weiche Beschaffenheit der Milz ohne deutliche Vergrösserung.

Sectionsprotokoll.

Mittelgrosse weibliche Leiche. Starke Todtenstarre. Am Rücken und den abhängigen Theilen der Extremitäten diffus verbreitete dunkelblaurothe Todtenflecke. Am Körper keine Spuren von älteren oder frischeren Verletzungen, abgesehen von einer kleinen Risswunde am Nagelbett des rechten Daumens ohne jede Röthung und Schwellung in der Umgebung.

Das Unterhautfett ziemlich reichlich, im Jugulum etwas ödematös durchtränkt. In der Bauchhöhle keine abnorme Flüssigkeit, keine besonderen Anomalien in der Lage der Organe.

Das Zwerchfell steht beiderseits am unteren Rand der 5. Rippe, ist ziemlich gespannt und lässt deutliche Fluctuation durchfühlen. In beiden Pleurahöhlen eine vollkommen klare, hellgelbliche, seröse Flüssigkeit, beiderseits reichlich 1 Liter. (Specifisches Gewicht derselben 1021). Die Lungen sind dadurch ziemlich weit nach vorn und gegen den Hilus gedrängt, nirgends adhärent, ihre Pleuraoberfläche ist vollkommen glatt, ebenso auch die Pleura costalis. Der Herzbeutel liegt kleinhandtellergross vor, das Gewebe des vorderen Mediastinums oberhalb desselben ist etwas ödematös durchtränkt. Im Herzbeutel ca. 100 ^{ccm} einer vollständig klaren, hellgelblichen Flüssigkeit. Innenfläche des Herzbeutels und Oberfläche des Herzens vollkommen glatt.

Das Herz verhältnissmässig klein, ziemlich fest contrahirt. In den Herzhöhlen reichlich dünnflüssiges, dunkles Blut, wenig Gerinnsel; Endocard und Klappen überall zart, ohne Veränderungen; die Musculatur von bräunlichrother Farbe.

Die Unterlappen beider Lungen sind ziemlich stark comprimirt, blauroth, nahezu luftleer. Die beiden Oberlappen umfangreicher, etwas ödematös und blutreich. Auch die Unterlappen sind blutreich, aber luftleer, nirgends irgend welche Verdichtungen oder sonstige Herde. Die Schleimhaut der grossen Bronchen ist ohne besondere Veränderungen, nicht auffallend geröthet.

Die Schleimhaut der Mundhöhle, des Pharynx und Kehlkopfeinganges ist etwas livide, aber überall glatt, nirgends irgend welche Defecte oder auffallende Röthung. Die Tonsillen sind nicht vergrössert, in der rechten finden sich reichliche, gelbgrünliche eingedickte Secretpfröpfe, aber auch hier keinerlei Röthung und Substanzverluste der Schleimhaut. Ebenso ist auch die Schleimhaut des Kehlkopfes und der Trachea glatt, nicht besonders geröthet. Im linken Hauptbronchus etwa 2 ^{cm} unterhalb der Theilungsstelle findet sich ein etwas über hanfkorngrosses,

dunkel geröthetes Fleckchen, beim Einschneiden zeigt sich die Schleimhaut hier blutig infiltrirt. Schleimhaut des Oesophagus blass und glatt. In der Umgebung der Theilungsstelle der Trachea ist das mediastinale Gewebe eigenthümlich succulent, von reichlicher seröser Flüssigkeit durchtränkt und hier und da auch etwas blutig infiltrirt. Nach abwärts reicht diese ödematöse Beschaffenheit etwa bis zum unteren Umfange des Aortenbogens, nach oben hin erstreckt sie sich noch etwas in das Jugulum bis zur Schilddrüse hin, hier allmählich abnehmend. In der Nähe der Bifurcation liegen mehrere stark geschwollene Lymphdrüsenpackete. Ein solches findet sich im vorderen Mediastinum oberhalb des Arcus aortae in Gestalt eines rundlichen, im ganzen etwa $3^1/_2$ bis 4 cm im Durchmesser haltenden flachen Knotens von ziemlich weicher, fast schwammiger Beschaffenheit und dunkelrother Farbe. Die Schnittfläche ist im Ganzen ziemlich dunkelroth, auf derselben heben sich einzelne bis erbsengrosse rundliche, schwärzlichgraue Knoten von Lymphdrüsengewebe von der zum Theil mehr graurothen Umgebung ab, die von vielfach zusammenfliessenden hämorrhagischen Herden dicht durchsetzt ist, dazwischen kommen einzelne kleinere, mehr gelbweisse Flecke zum Vorschein. Ein anderes mehr längliches Drüsenpacket von etwa 5 cm Länge und $2^1/_2$ cm Breite liegt vor der Theilungsstrecke der Trachea und erstreckt sich vor derselben entlang dem linken Hauptbronchus noch etwas nach abwärts. Diese Drüsen sind ziemlich gleichmässig blutig infiltrirt, von dunkelgraurother Farbe, auch das Gewebe in der Nachbarschaft ist von stärker hämorrhagischer Beschaffenheit. Nach unten und hinten schliesst sich hieran noch ein kleinerer, etwa haselnussgrosser Knoten von stark blutig durchtränkten, schwärzlichen Drüsen. Ferner liegt noch am hinteren Umfange des linken Hauptbronchus ein kleineres, etwa $2^1/_2$ bis 3 cm in der Längsrichtung messendes Drüsenpacket, auf dem Durchschnitt von mehr graurother Farbe und von weniger hämorrhagischen Flecken durchsetzt.

Die Milz ist etwas vergrössert, von ausserordentlich weicher Consistenz, mehrfach einreissend. Pulpa ist fast zerfliesslich, von dunkelrother Farbe. An den übrigen Organen der Bauchhöhle keine besonderen Veränderungen, namentlich Magen und Darm vollständig frei von Schwellungen oder hämorrhagischen Fleckchen und sonstigen Herden. Mesenteriale und retroperitoneale Drüsen nicht geschwollen.

Schädelhöhle ohne besonderen Befund.

Das eigenthümliche Aussehen der hämorrhagisch infiltrirten Lymphdrüsen in der Umgebung der Theilungsstelle der Trachea im Zusammenhalt mit dem mächtigen serösen Erguss in beiden Pleurahöhlen und dem Oedem des mediastinalen Gewebes erweckte sofort den Verdacht, dass es sich bei diesem unter so schweren Allgemeinerscheinungen so ausserordentlich rapid tödlich verlaufenen, anscheinend ganz räthselhaften Falle um eine Milzbrandinfection handele, und zwar um eine solche, die von den Respirationswegen aus zu Stande gekommen war, wenn sich an letzteren selbst auch von makroskopischen Veränderungen eigentlich weiter nichts hatte nachweisen lassen, als der kleine hämorrhagische Fleck im linken Bronchus.

In der That liessen sich denn auch in frischen Präparaten vom Safte der Bronchialdrüsen ausserordentlich reichliche Mengen von langen Stäbchen auffinden, die sich im gefärbten Ausstrichpräparat als vielfach in längeren und kürzeren Fäden zusammenhängende Bacillen von charakteristischem Aussehen der Milzbrandbacillen, mit ziemlich scharf abgestutzten Ecken, zum Theil von etwas degenerirtem Aussehen (mit einzelnen hellen Räumen im Zellleib), erwiesen. Eben solche Stäbchen und Fäden fanden sich in vereinzelten Exemplaren auch im Abstrichpräparate vom Milzbrandsafte. Eine Untersuchung des Exsudates aus den Pleurahöhlen auf das Vorhandensein von Milzbrandbacillen ist leider versäumt worden.

Auf Agarculturen und Gelatineplatten, die von den Bronchialdrüsen angelegt wurden, entwickelten sich sehr zahlreiche Colonieen vom typischen Verhalten der Milzbrandbacillen; neben diesen kamen nur einige Verunreinigungen zur Entwickelung.

Von zwei am 13. Mai Mittags mit Stückchen von den Bronchialdrüsen geimpften Meerschweinchen starb das eine in der Nacht vom 14. zum 15. Mai, das andere am Nachmittage des 15. Mai. Beide erlagen einer typischen Milzbrandinfection; sowohl im Blute, wie in der Milz, Leber und den anderen Organen beider Thiere waren enorme Massen von Milzbrandbacillen im mikroskopischen Präparat und durch die Cultur nachzuweisen.

War es somit zweifellos sichergestellt, dass wir es hier mit einem Milzbrandfalle zu thun hatten, so konnte sicheren Aufschluss über die Eingangspforte, die die Infection genommen hatte, doch erst die genauere histologische Untersuchung geben. Diese bestätigte die Annahme einer Infection von den Respirationswegen aus denn auch vollkommen.

Mikroskopische Untersuchung.

Zur genaueren histologischen Untersuchung wurden von dem nach der Kaiserling'schen Methode conservirten Präparat Theile des kleinen hämorrhagischen Herdes im linken Bronchus, sowie von anderen Abschnitten der Trachea und Bronchen und der verschiedenen stark geschwollenen Bronchialdrüsen entnommen und nach Celloidineinbettung geschnitten. Ferner wurden noch in Müller'scher Flüssigkeit mit Formolzusatz fixirte Stücke von beiden Lungen, Leber, Milz, Nieren und Gehirn zur mikroskopischen Untersuchung verwendet. Die Schnitte wurden nach van Gieson, mit Hämatoxylin-Eosin oder Methylenblau gefärbt, ferner nach der Gram'schen und Weigert'schen Bakterienfärbungsmethode nach vorausgehender Kernfärbung mit Lithioncarmin behandelt, zum Theil in Combination mit der von Pranter[1] angegebenen Modification der Weigert'schen Methode zur Färbung der elastischen Fasern.

Das kleine hämorrhagische Fleckchen im linken Hauptbronchus erweist sich bei der mikroskopischen Untersuchung

[1] V. Pranter, Zur Färbung der elastischen Fasern. *Centralblatt für allgem. Pathologie und pathol. Anatomie.* 1902. Nr. 8/9. S. 292.

als eine kleine, noch im Beginn der Entwickelung stehende Milzbrandpustel (Taf. V, Fig. 1). Sie stellt eine wenig ausgedehnte flache Hervorragung der Schleimhautoberfläche dar und grenzt sich, am Uebergang in die Pars membranacea dcs Bronchus gelegen, von der Umgebung ziemlich scharf ab. Zu beiden Seiten des Herdes ist das Bronchialepithel im Allgemeinen gut erhalten, meist mit gut erkennbaren Cilien, stellenweise etwas gelockert, es setzt sich am Rande der Hervorragung noch eine kurze Strecke weit auf dieselbe fort, wird dann etwas lockerer und fehlt schliesslich vollständig auf der Höhe der Anschwellung. Hier liegt die Tunica propria der Schleimhaut als ein überall scharf abgegrenzter, ganz glatter und nirgends durchbrochener, bei der Giesonfärbung leuchtend roth gefärbter Bindegewebsstreifen im Allgemeinen frei; in der Mitte des Herdes indess, wo sich eine kleine Einbuchtung der Oberfläche zeigt, ist dieser Streifen wieder auf eine kurze Strecke von gut erhaltenem Epithel überkleidet. Dicht unterhalb der Tunica propria findet sich im Bereich der Prominenz ein sehr dichtes, vielfach von extravasirtem Blut durchsetztes kleinzelliges Infiltrat, bedingt durch eine ausserordentlich reichliche Anhäufung von mehrkernigen Leukocyten. Sowohl in den oberflächlichen, wie namentlich in den tieferen Schichten der Submucosa direct oberhalb des Knorpels liegen ganz enorm weite, mit Blut prall gefüllte Gefässe, dazwischen kommen sehr ausgedehnte, diffuse, frische Blutextravasate zum Vorschein, die hauptsächlich ebenfalls die tieferen Lagen der Submucoso einnehmen, in den oberen dagegen durch die dichte leukocytäre Infiltration offenbar mehr verdeckt werden. Soweit sich unterhalb des ganzen Herdes Knorpel findet, bildet dieser die Grenze desselben gegen die tieferen Schichten. Am Uebergang des Herdes auf die Pars membranacea reicht die leukocytäre Infiltration etwas weiter in die Tiefe und erstreckt sich hier noch etwas über die Muscularis mucosae hinaus; weiter nach den seitlichen benachbarten Theilen der Schleimhaut hört die Leukocytenanhäufung dagegen ziemlich plötzlich auf, während die Gefässe auch in der weiteren Umgebung noch ziemlich weit und stark gefüllt sind. In der Mitte des Herdes finden sich zwischen den dichten, mehrkernigen Leukocyten, von denen die Bindegewebsfasern der Submucosa fast ganz verdeckt werden, mehr oder weniger reichliche kleine, dunkle Kernfragmente und feinfädiges Fibrin, aber keine grösseren ausgesprochen nekrotischen Bezirke. Schon bei der Giesonfärbung, sehr viel deutlicher indess bei der Bakterienfärbung nach Gram oder Weigert, treten im Bereich des ganzen Infiltrates ganz enorme Massen von relativ grossen Stäbchen hervor. Dieselben liegen am reichlichsten direct unter der Oberfläche unter der Basalmembran als kolossal dichtes Gewirr von intensiv blau gefärbten, dicht über einander liegenden Stäbchen und Fäden und erstrecken sich dann weiter in die Tiefe. Im Allgemeinen sind sie hier etwas lockerer angeordnet, stellen aber auch hier noch zumeist ziemlich ausgedehnte dichte Schwärme und Züge von einzelnen Bacillen und längeren, häufig etwas gewundenen Fäden und Knäueln dar, die zwischen den dichten Leukocytenmassen und in dem extravasirten Blute liegen. Um die weiten Blutgefässe häufen sie sich nicht selten als ein förmlicher Kranz von Stäbchen an. Das Gefässlumen bleibt dabei aber stets völlig frei von Bakterien, dieselben liegen vielmehr ausschliesslich in dem dicht infiltrirten Zwischengewebe. Je weiter man nach dem Knorpel zu kommt, desto spär-

licher werden die einzelnen Bacillen und die langen Fäden. Dagegen lassen sich hier, wo sie mehr isolirt liegen, ihre Formen sehr viel besser erkennen als in den oberflächlichen dichten Bakterienhaufen. Zumeist sind die Stäbchen gut erhalten, gerade; oft aber sind sie etwas gekrümmt, ihre Contouren nicht scharf strichförmig, sondern etwas gerunzelt, andere erscheinen etwas gequollen und zeigen im Innern grosse helle Lücken.

Die Bronchialschleimhaut zeigt sich im Uebrigen sowohl in der näheren wie weiteren Umgebung der kleinen Pustel vollständig frei von Milzbrandbacillen, ebenso wenig sind solche auch in den Schleimdrüsen oder ihren Ausführungsgängen anzutreffen. Dagegen kommen einzelne stark gequollene und mit hellen Lücken versehene Stäbchen mitunter innerhalb der abgestossenen und grösstentheils in Zerfall begriffenen Theile des Epithels zum Vorschein, die am Rande des kleinen Herdes über dem erhaltenen Epithel liegen. In Schnitten aus anderen Theilen der Trachea und Bronchen sind Milzbrandbacillen nicht aufzufinden gewesen.

Das peribronchiale Fett- und Bindegewebe ist ziemlich stark ödematös gequollen, die Spalträume zwischen den Bindegewebsfasern verhältnissmässig weit und mit extravasirtem Blut und polynucleären Leukocyten theils mehr, theils weniger stark durchsetzt. Dazwischen finden sich auch hier Milzbrandbacillen ziemlich reichlich, theils als einzelne, locker neben einander liegende Stäbchen und Fäden, theils als kleine Nester und Schwärme von Bacillen, die mitunter auch breitere Züge bilden. Auch hier zeigen sich die Blutgefässe wieder völlig frei von Bakterien. Die hämorrhagische Durchtränkung des Gewebes tritt um so stärker hervor, je mehr man sich einem kleinen rundlichen, stark hämorrhagischen Herd nähert, der einer nur in den Randpartieen getroffenen, makroskopisch stark geschwollenen und von ausgedehnten Hämorrhagien durchsetzten Bronchialdrüse entspricht. Die Kapsel und das umgebende Binde- und Fettgewebe lassen sich nicht trennen. Alles ist ganz dicht durchsetzt von ausserordentlich reichen polynucleären Leukocyten und extravasirtem Blute. Ebenso sind auch die sehr weiten, subcapsulären Lymphsinus, die allein im Schnitt getroffen sind, ganz prall gefüllt von extravasirtem Blute und dicht gehäuften Leukocyten, und ganz ebenso einige andere ebenfalls sehr weite Lymphbahnen in der Nachbarschaft. Ueberall finden sich in diesem hämorrhagisch durchtränkten Gewebe, wie in den Lymphräumen, sehr reichliche vielfach durchflochtene Milzbrandfäden. Die Blutgefässe, die auch sehr stark dilatirt und mit Blut gefüllt erscheinen, sind aber wiederum ganz frei von Milzbrandbacillen.

An den makroskopisch anscheinend nicht veränderten Lungen tritt überall eine auffallend starke Blutfüllung sowohl der grösseren Gefässe wie der Capillaren in den Alveolarsepten hervor. Von deutlichen grösseren pneumonischen Herden ist auch im mikroskopischen Präparat nichts zu sehen. Die Alveolen sind im Allgemeinen eingenommen von einer gleichmässig geronnenen eiweisshaltigen Masse, offenbar Oedemflüssigkeit, in der abgestossene, stark gequollene und zumeist mit reichlichen schwärzlichen Pigmentkörnchen beladene Alveolarepithelien zum Vorschein kommen, die mitunter so reichlich werden, dass sie das Alveolarlumen vollständig ausfüllen. In einzelnen kleinen Bronchien (Taf. V, Fig. 2) liegen zwischen reichlichen schleimigen Secretmassen Theile von abgestossenem Bronchial-

epithel, theils als einzelne Zellen, theils als noch zusammenhängende kleine Reihen von Flimmerepithelzellen. Das submucöse Gewebe dieser Bronchialdurchschnitte ist häufig von sehr dichtliegenden mehrkernigen Leukocyten durchsetzt, die alle Spalträume ganz ausfüllen; die kleinen Gefässe sind stark ausgedehnt und prall gefüllt. In der unmittelbaren Nachbarschaft von solchen Durchschnitten findet sich mitunter eine ganz ausserordentlich reichliche Anhäufung von Kohlepigment im interstitiellen Gewebe, die peribronchialen Lymphräume sind meist deutlich erkennbar als sehr weite Spalträume, in denen theils vereinzelte, theils in dichteren Haufen beisammenliegende polynucleäre Leukocyten anzutreffen sind. In den tieferen Schichten der Submucosa dieser Bronchien, in der Umgebung der prall gefüllten Gefässe, zwischen den Leukocyten und zwischen den Kohlepigmenthaufen, liegen nun bald mehr bald weniger reichlich dichtere und mehr lockere Züge von Milzbrandbacillen und Fäden; in den mehr oberflächlichen Partieen sind sie spärlicher, in der Schleimhaut und zwischen den abgestossenen Epithelmassen im Bronchiallumen nur ganz vereinzelt vorhanden. Andere Bronchialdurchschnitte erscheinen kaum verändert, die Schleimhaut gut erhalten.

Im übrigen Lungenparenchym finden sich an verschiedenen Stellen in der Umgebung von grösseren und kleineren Gefässen dichte Anhäufungen von mehrkernigen Leukocyten; nicht selten setzt sich diese Infiltration auch auf benachbarte Alveolarsepten fort, so dass in kleinen Bezirken die letzteren auffallend breit, sehr zellreich erscheinen, ebenfalls durch zahlreiche, in den Spalträumen des Gewebes liegende polynucleäre Leukocyten. Indess kommen auch ganz isolirt im Lungenparenchym liegend kleine Herde vor, in denen die Alveolarsepten in derselben Weise verändert sind. Im Alveolarlumen finden sich in solchen Herden neben den meist reichlich vorhandenen, pigmentbeladenen Epithelzellen vereinzelte polynucleäre Leukocyten und zwischen diesen feine Fibrinfäden. Hier sind nun so gut wie immer auch Milzbrandbacillen in den Alveolen, wenn auch meist nur in geringer Anzahl, anzutreffen, und zwar liegen sie theils frei in dem serösen, den Alveolus ausfüllenden Exsudat, theils sind sie in grosse Epithelzellen eingeschlossen, die mitunter noch in situ an der Alveolarwand, grösstentheils aber frei im Lumen liegen und dann meist zugleich reichliche schwärzliche Pigmentkörnchen aufgenommen haben (Taf. V, Fig. 3). Die Form der Milzbrandbacillen ist häufig etwas gekrümmt, nicht selten sind im Zellleib derselben grosse Lücken erkennbar, mitunter ist die Färbbarkeit überhaupt nur eine sehr geringe, oft sind auch nur Trümmer von Stäbchen aufzufinden. Im Allgemeinen sei bemerkt, dass bei der Gieson- oder Methylenblaufärbung meist sehr viel mehr gefärbte Bacillen sichtbar sind, als bei der Gram'schen oder Weigert'schen Färbung, dass ein grosser Theil der vorhandenen Milzbrandbacillen also offenbar in degenerirtem Zustande sich befindet. In den Alveolarsepten selbst sind nun ebenfalls sehr reichliche Milzbrandbacillen vorhanden, zumeist nur einzelne Stäbchen, die in den Spalträumen des Gewebes liegen, und zwar immer zusammen mit dem Kohlepigment (Taf. V, Fig. 4). Da wo die Spalträume weiter werden, treten die Bacillen zu grösseren Verbänden zusammen, man findet sie dann z. B. im spaltförmigen perivasculären

Lymphraum um ein kleines Gefäss herum liegend zwischen den theils frei, theils von Zellen umschlossenen schwärzlichen Pigmentkörnchen als kleine Häufchen oder Büschel von blaugefärbten Stäbchen, die mitunter ebenfalls in Zellen eingeschlossen sind (Taf. V, Fig. 5); diese ordnen sich zu grösseren Zügen und Schwärmen an, die sehr häufig die schmalen Lymphspalten vollständig ausfüllen, so dass die kleinen Gefässe von den Bakterien wie von einem blauen Kranz von Bacillen umgeben sind (Taf. V, Fig. 6). Innerhalb von Blutgefässen sind die Bacillen nur ausserordentlich spärlich anzutreffen, in den Capillaren der Alveolarsepten sowohl als in grösseren Gefässen. Da, wo in der Umgebung von kleinen Gefässen oder Bronchien im interalveolären Gewebe kleine Anhäufungen von lymphoiden Zellen vorkommen, finden sich besonders reichliche Massen von Milzbrandbacillen. Die kleinen lymphoiden Knötchen sind von zahlreichen polynucleären Leukocyten durchsetzt, zwischen den zelligen Elementen liegen die dichtgehäuften und durchflochtenen einzelnen Stäbchen und langen Fäden von Milzbrandbacillen, immer vergesellschaftet mit dem theils freien, theils in Zellen eingeschlossenen Kohlepigment. Mitunter kommt es an solchen Stellen auch zu kleinen Hämorrhagien, so dass sich zwischen den Zellmassen und dem Bacillengewirr reichlich extravasirtes Blut findet, in ähnlicher Weise wie in den hämorrhagisch infiltrirten Bronchialdrüsen. Die grösseren Lymphräume in der Lunge, und zwar ebenso die perivasculären und peribronchialen, wie die subpleuralen, sind oft ganz ausserordentlich weit, so dass es auf den ersten Blick oft schwer hält, sie überhaupt als solche zu erkennen. Ihr Lumen ist meist von geronnener seröser Flüssigkeit eingenommen, nicht selten finden sich darin aber auch vereinzelte polynucleäre Leukocyten und grosse, gequollene, meist mit Pigment beladene einkernige Zellen. Mitunter sind in den Lymphgefässen kleine Lymphthromben anzutreffen, die das Lumen ganz oder zum Theil verlegen. Namentlich in diesen weiten thrombosirten Lymphgefässen sind die Bacillen ganz ausserordentlich reichlich. Sie durchsetzen die Leukocytenhaufen vollständig, liegen aber auch frei in der Lymphe, hier oft abenteuerliche Formen annehmend, als vielfach geschlängelte lange Fäden, die mitunter ganz das Aussehen von langen Spirillen haben (Taf. V, Fig. 7).

Von anderen Bakterien habe ich in der Lunge nichts auffinden können.

Bei der Untersuchung der geschwollenen Lymphdrüsen in der Nachbarschaft der Theilungsstelle der Trachea zeigt sich, dass es sich hier um eine starke Schwellung und hämorrhagische Infiltration nicht nur der Drüsen selbst handelt, sondern dass auch das Bindegewebe in der Umgebung von sehr reichlichen Hämorrhagieen durchsetzt, seine Fasern von extravasirtem Blut, massenhaften polynucleären Leukocyten und reichlichem Fibrin stark aus einander gedrängt sind. Die sämmtlichen Gefässe in den Drüsen selbst wie in ihrer Umgebung sind sehr weit, prall gefüllt mit Blut, zum Theil auch mit frischen Thrombusmassen. Die Lymphdrüsen selbst sind sehr stark geschwollen und von der Umgebung schwer abzugrenzen, von ihrer Structur ist nichts mehr deutlich zu erkennen. Die grossen Lymphsinus unter der Kapsel sind stark erweitert und prall mit Blut gefüllt, in gleicher Weise auch die Lymphsinus innerhalb der Drüse selbst. Das folliculäre Gewebe in den Marksträngen und Follikeln ist ganz durchsetzt von ausserordentlich massenhaften, extravasirten, rothen Blutkörperchen, die stellenweise zu

grösseren hämorrhagischen Herden zusammen fliessen; zwischen den Lymphocyten sind sehr zahlreiche polynucleäre Leukocyten anzutreffen, ausserdem findet sich zwischen den zelligen Elementen ziemlich reichlich feinfädiges Fibrin ausgeschieden. Gut erhaltenes folliculäres Gewebe ist nur noch ziemlich spärlich anzutreffen. Kohlepigment ist nicht in besonders auffallender Menge vorhanden. Stellenweise kommen in den Zellmassen kleine nekrotische Stellen zum Vorschein, wo in dem Fibrin und zwischen erhaltenen vielkernigen Leukocyten mehr oder weniger reichliche, intensiv dunkel gefärbte Kerntrümmer angetroffen werden. Nicht selten sind solche Stellen, wo in den Drüsen bald grössere, bald kleinere, theils rundliche, theils in mehr länglichen Strängen angeordnete Haufen von dicht neben einander liegenden verhältnissmässig grossen und hellen, meist unregelmässig polyedrischen Zellen gefunden werden, die einen etwas breiteren Protoplasmaleib besitzen als die gewöhnlichen Lymphocyten. Auch der Kern dieser Zellen ist etwas heller als der der Lymphocyten, ziemlich gross, rundlich, besitzt ein oder mehrere Kernkörperchen und mitunter eine deutliche, etwas fädige Kernstructur.

Milzbrandbacillen sind in diesen Drüsen auch ganz ausserordentlich reichlich anzutreffen, auch hier wieder haben sich bei der Gram'schen Färbung sehr viel weniger Bacillen gefärbt, als bei der Methylenblaufärbung erkennbar sind. Sie liegen innerhalb der Drüsen ganz regellos vertheilt, bald mehr, bald weniger häufig. Sehr oft bilden sie ein dicht verfilztes, umfangreiches Fadenwerk; an anderen Stellen wieder zeigen sie sich zu kleineren Nestern und Haufen angeordnet. Auch in den mit Blut gefüllten Lymphgefässen sind sie ziemlich reichlich, nicht ganz so zahlreich in den Blutgefässen, und zwar finden sie sich besonders in den thrombosirten Gefässen, wo man an verschiedenen Stellen den Eindruck hat, dass die langen Fäden von der kleinzellig infiltrirten und von zahlreichen Bacillen durchsetzten Umgebung aus durch die Gefässwand direct hindurchwachsen.

Die Infiltration des umgebenden Binde- und Fettgewebes mit Blut und mehrkernigen Leukocyten ist eine sehr hochgradige. Zwischen den Fettzellen finden sich vielfach sehr breite dunkle, von mehrkernigen Rundzellen gebildete Streifen, dazwischen sehr reichlich extravasirtes Blut. An vielen Stellen erscheint das Bindegewebe nekrotisch, die Kerne derselben schlecht färbbar, die Zwischenräume zwischen den Fasern von ausgedehnten fibrinösen Exsudaten eingenommen. Die kleinen Venen und Lymphgefässe sind sehr weit, grösstentheils von frischen Thrombusmassen ausgefüllt; eine scharfe Trennung zwischen beiden ist vielfach unmöglich. Auch hier finden sich verhältnissmässig reichliche Milzbrandbacillen und zwar in der Hauptsache in den dichten kleinzelligen Massen, nur wenige in dem nur ödematös gequollenen oder von Fibrin durchsetzten Gewebe.

In den Lebercapillaren fanden sich vereinzelte Milzbrandstäbchen, das Parenchym liess besondere Veränderungen nicht erkennen. Das Gleiche gilt für die Nieren, hier lagen ganz vereinzelte Bacillen in Glomerulusschlingen, im Uebrigen zeigten sich die Gefässe frei. Im Gehirn konnten Milzbrandbacillen nicht nachgewiesen werden, weder in der Gehirnsubstanz selbst, noch in den Gefässen der Pia mater.

Von anderen Bakterien (Staphylokokken, Streptokokken, Diplokokken) konnte bei der Durchmusterung der mikroskopischen Präparate von den verschiedenen Organen nichts gefunden werden.

Aus der Beschreibung dürfte hervorgehen, dass dieser Fall sowohl nach seinem klinischen Verhalten, wie nach dem pathologisch-anatomischen Befunde völlig übereinstimmt mit dem typischen Bilde des Inhalationsmilzbrandes, wie es Eppinger und Paltauf geschildert haben, und wie es nach ihnen S. Lodge, Schottmüller, Petroff und Kreissl in ihren Fällen von Lungenmilzbrand stets wieder gefunden haben.

Dass auch Marchand[1 2] und Kaufmann[3] typische Fälle von Inhalationsmilzbrand beobachtet haben, über die indess ausführlichere Mittheilungen nicht vorliegen, will ich hier doch erwähnen und die hauptsächlichsten Punkte der beiden, bisher unbeachtet gebliebenen Beobachtungen Marchand's wiedergeben. Eine genauere Besprechung auch der übrigen neueren casuistischen Mittheilungen würde lediglich eine ermüdende Wiederholung stets wiederkehrender Befunde bedeuten. Ich glaube daher auf eine solche verzichten zu können; stimmen sie doch im Wesentlichen völlig mit dem Bilde unseres Falles überein.

Der erste Fall Marchand's zeigt ein etwas ungewöhnliches Verhalten, insofern eine deutliche primäre Localisation der Milzbrandbacillen auf der Schleimhaut der Athemwege und in den Lungen scheinbar fehlte. Die Beobachtung betraf einen 32jährigen Mann, der zuletzt als Tagelöhner bei einer Dreschmaschine beschäftigt gewesen und nach nur 2tägiger Krankheit, deren hervortretendste Symptome starke Athembeschwerden und Erbrechen gewesen waren, wenige Stunden nach der Krankenhausaufnahme verstorben war. Bei der Section fand sich in beiden Pleurahöhlen eine Ansammlung von (wahrscheinlich post mortem) blutig gefärbter Flüssigkeit. Die makroskopischen Veränderungen an den Halsorganen und den Lungen waren sehr gering. Die Schleimhaut des Pharynx war cyanotisch, die Tonsillen etwas geschwollen und auf dem Durchschnitt grauroth; die Schleimhaut der Trachea und der Bronchien ziemlich gleichmässig schmutzig braunroth, etwas geschwollen; in der Mitte der Luftröhre befand sich an der Vorderwand eine diffus dunkelgeröthete Stelle, in deren Mitte ein hellerer graugelblicher Fleck von Linsengrösse. Die Lungen waren blutreich, ödematös und schmutzig roth; das subpleurale Gewebe der rechten Lunge am hinteren Umfang mit blutig seröser Flüssigkeit durchtränkt. An der rechten Seite der Trachea und am rechten Bronchus befand sich ein umfangreiches Packet stark geschwollener Drüsen (von 6 bis 7 ^{cm} Länge und 2 bis 3 ^{cm} Dicke), welche auf dem Durchschnitte schmutzig braunroth, theilweise hämorrhagisch infiltrirt und durch ein ziemlich derbes, mehr grauröthlich infiltrirtes Gewebe mit einander ver-

---

[1] Marchand, Fall von Milzbrand beim Menschen. Aerztl. Verein zu Marburg, Sitzung vom 6. December 1893. *Berliner klin. Wochenschrift.* 1894. Nr. 31. S. 722.

[2] Derselbe, Fall von Inhalationsmilzbrand. Aerztl. Verein zu Marburg. Sitzung vom 11. December 1895. *Ebenda.* 1896. Nr. 14. S. 310.

[3] E. Kaufmann, Inhalationsmilzbrand. Schles. Gesellschaft für vaterländ. Cultur. Sitzung vom 27. Novbr. 1896. *Deutsche med. Wochenschrift.* 1897. Vereinsbeilage. Nr. 9. S. 64.

einigt waren. Ein zweites, ähnliches, sehr umfangreiches Packet nahm den Winkel unterhalb der Theilungsstelle der Trachea ein. Die Milz war nicht vergrössert und weich. In der diffus gerötheten Schleimhaut des Magens fanden sich mehrere oberflächliche Substanzverluste vom Aussehen gereinigter hämorrhagischer Erosionen. Durch das Culturverfahren, Thierversuche und histologische Untersuchung wurde das Vorhandensein zahlreicher Milzbrandbacillen in den geschwollenen Bronchialdrüsen, sowie in den Tonsillen festgestellt, in den übrigen Organen fanden sie sich nur ziemlich spärlich.

Der makroskopische Befund deckt sich somit im Grossen und Ganzen mit dem in meinen Falle erhobenen. Das ganze Verhalten macht namentlich nach dem Aussehen der Bronchialdrüsen durchaus den Eindruck, dass die Infection hier von den Respirationswegen und zwar hauptsächlich von dem Herd in der Trachea aus erfolgt ist.

Anders verhielt sich der zweite Fall, der sowohl nach seiner Aetiologie, wie nach seinem pathologisch-anatomischen Bild vollständig ein typisches Beispiel der Hadernkrankheit, Woolsorters Disease, darstellte.

Die Organe stammten von einem Manne, der in einer Rosshaarfabrik gearbeitet hatte und, bereits bewusstlos in's Krankenhaus aufgenommen, wenige Stunden nach der Aufnahme starb. Die Organe boten das charakteristische Verhalten des Inhalationsmilzbrandes ähnlich wie bei meinem Fall. Neben stark degenerirten Milzbrandbacillen fanden sich aber hier in den Organen, besonders den Bronchialdrüsen, sehr reichliche Streptokokken.

Auf die nicht völlig reinen, zum Theil mit Infection vom Intestinaltractus aus complicirten Fälle von Lungenmilzbrand, wie sie von Drozda[1], Babès und Kalinderu[2], Krzyszkowski[3], E. Fraenkel[4] mitgetheilt worden sind, einzugehen, würde hier zu weit führen.

Das Krankheitsbild unseres Falles: die schweren Allgemeinerscheinungen, die localen Symptome Seitens der Lungen, die Cyanose, Dyspnoë, die terminale subnormale Temperatur, — entspricht vollständig dem klinischen Bilde des typischen Lungenmilzbrandes, wie wir es bei der Hadernkrankheit am reinsten sehen. Nicht minder auch der Sectionsbefund: ganz analog den früheren Beobachtungen haben wir auch hier die ausgedehnten Ergüsse in beiden Pleurahöhlen und im Herzbeutel, sulziges Oedem des mediastinalen Gewebes, Schwellung und Hämorrhagieen der bronchialen Lymph-

---

[1] J. V. Drozda, Zwei Fälle von innerem Milzbrand des Menschen. *Wiener klin. Wochenschrift.* 1894. Nr. 40. S. 754.

[2] Babès und Kalinderu, Milzbrand der Lunge. Sitzungen der biologischen Gesellschaft in Bukarest. April-Juni 1898.

[3] J. Krzyszkowski, Einige Bemerkungen über die pathologische Anatomie des Anthrax. *Przeglad lekarski.* 1901. Nr. 41 u. 42. (Polnisch.)

[4] E. Fraenkel, Fall von Inhalations- und Fütterungsmilzbrand beim Menschen. Aerztl. Verein in Hamburg. Sitzung vom 12. Juni 1900. *Münchener med. Wochenschrift.* 1900. Nr. 26. S. 911.

drüsen, während die makroskopischen Veränderungen an den Respirationsorganen, die sonst in Form mehr oder weniger ausgedehnter pneumonischer Herde oder pleuritischer Veränderungen gefunden werden, sich hier auf Oedem und Blutreichthum der Lungen und auf das Vorhandensein einer kleinen Milzbrandpustel in einem Bronchus beschränken. Indess auch ohne solche Lungenveränderungen ist dieser ganze Befund, namentlich das Aussehen der Lymphdrüsen, so charakteristisch, dass Eppinger auf Grund des im Wesentlichen damit übereinstimmenden Sectionsergebnisses den von Poelchau[1] mitgetheilten Fall von „innerem Milzbrand", der bei dem Mangel einer histologischen Untersuchung etwas unklar geblieben war, mit grösster Bestimmtheit als Inhalationsmilzbrand ansprechen konnte.

Ebenso charakterisirte die mikroskopische Untersuchung unseren Fall als einen solchen einer zweifellos von den Respirationswegen aus zu Stande gekommenen Milzbrandinfection. Sie ergab im Wesentlichen ebenfalls die volle Uebereinstimmung desselben mit den Befunden der früheren Autoren. Abgesehen von dem kleinen, noch im Beginn der Entwickelung stehenden Milzbrandherd im linken Bronchus, fand sich eine sehr reichliche Verbreitung von Milzbrandbacillen in beiden Lungen, aber ohne dass es schon zu ausgedehnteren entzündlichen Veränderungen des Lungengewebes gekommen wäre. Nur an ganz vereinzelten Stellen zeigten sich kleine umschriebene Bezirke, in denen fibrinöszelliges Exsudat in den Alveolen vorhanden war, im Allgemeinen waren die Alveolen überall mit geronnener seröser Flüssigkeit und massenhaften abgestossenen, vielfach kohlepigmenthaltigen Alveolarepithelien ausgefüllt, die grösseren und kleineren Gefässe sehr blutreich.

Die Art der Verbreitung der Milzbrandbacillen innerhalb des Lungengewebes zeigte, dass die Invasion derselben auf demselben Wege erfolgt war, wie es von Eppinger und Paltauf in den früheren Fällen von Lungenmilzbrand beim Menschen (Hadernkrankheit) festgestellt, von den späteren Untersuchern bestätigt worden ist, auf dem der Lymphbahnen.

Von den Alveolen und feineren Bronchien aus gelangen die Bacillen zunächst in die Spalträume innerhalb der Alveolarsepten, von hier aus verbreiten sie sich weiter in die grösseren Lymphbahnen, dringen in die perivasculären und peribronchialen Lymphräume vor, diese mitunter ganz ausfüllend oder zur Bildung von Lymphthromben Veranlassung gebend. Auch die kleinen Knötchen lymphatischen Gewebes, die in das interstitielle Lungengewebe eingelagert sind, werden von ihnen durchsetzt. Sehr be-

---

[1] Poelchau, Ein Fall von innerem Milzbrand. *Centralbl. für innere Medicin.* 1895. Nr. 15. S. 361.

merkenswerth ist dabei, dass die Bacillen immer mit dem Kohlepigment vergesellschaftet gefunden werden. Die Erweiterung der pleuralen Lymphgefässe und Ausfüllung derselben mit Bacillenhaufen tritt in diesem Falle zurück gegenüber den Veränderungen der innerhalb der Lunge selbst gelegenen Lymphbahnen. Von den grösseren Lymphräumen aus gelangen die Bacillen schliesslich in die bronchialen Lymphdrüsen, wo sie in ganz kolossaler Menge angetroffen werden, und wo an einzelnen Stellen ein directes Einwachsen in Gefässlumina durch die Gefässwand hindurch beobachtet werden kann. Auf diesen Einbruch der Milzbrandbacillen in die Blutbahn innerhalb der Bronchialdrüsen ist offenbar hauptsächlich die Allgemeininfection zurückzuführen, weniger auf die spärlichen, bereits innerhalb der Lungen selbst in den Blutkreislauf eingedrungenen Bacillen. Auch diese Entstehung der Allgemeininfection entspricht ganz dem von Eppinger in seinen Fällen constatirten Verhalten.

Experimentell haben Paltauf[1] und bei gewisser Versuchsanordnung auch Muskatblüth[2] bei Thieren von den Respirationswegen aus eine Infection mit Milzbrandbacillen hervorrufen können, die sich innerhalb der Lungen auf dem Wege der Lymphbahnen weiter verbreitete, so dass also der Weg der Milzbrandbacillen beim Inhalationsmilzbrand der Thiere und der Menschen der gleiche ist. In gewissem Widerspruche hiermit stehen die Ergebnisse Buchner's[3], der bei seinen Versuchsthieren nach Inhalation von Milzbrandsporen und -bacillen sehr bald nicht nur die Alveolen und Lymphspalten, sondern auch die Blutcapillaren von Milzbrandbacillen ganz erfüllt fand.

Genauer ist die Frage nach der Ursache des verschiedenen Ausfalles der experimentellen Untersuchungen der oben angeführten Autoren bereits von Eppinger ventilirt und von ihm darauf hingewiesen worden, dass für die Entscheidung der Frage, warum die locale Lungeninfection beim Inhalationsmilzbrand in dem einen Falle durch ein directes Einwachsen der Bacillen vom Lungenalveolenwandgewebe aus in die Blutcapillaren, im anderen Falle durch Import und Vermehrung in den Lymphbahnen bewirkt wird, nicht nur der Vorgang der Inhalation selbst, sondern auch das inhalirte Milzbrandmaterial, dann der Grad der Empfänglichkeit für das Milzbrandvirus und endlich die Beschaffenheit der Lungen des inficirten Organismus berücksichtigt werden müssen. Da ich

---

[1] Paltauf, a. a. O. S. 481.

[2] H. Muskatblüth, Neue Versuche über Infection von den Lungen aus. *Centralblatt für Bakteriologie.* 1887. Bd. I. S. 321.

[3] H. Buchner, Untersuchungen über den Durchtritt von Infectionserregern durch die intacte Lungenoberfläche. *Archiv für Hygiene.* 1888. Bd. VIII. S. 145.

über eigene Versuche über diesen Punkt nicht verfüge, sei auf die ausführlichen Erörterungen Eppinger's[1] verwiesen.

Mit ein paar Worten möchte ich noch auf einen eigenthümlichen Befund an den von Hämorrhagieen und Milzbrandbacillen durchsetzten Bronchialdrüsen eingehen, auf das stellenweise sehr reichliche Vorkommen von verhältnissmässig grossen, hellen, meist unregelmässig polyedrischen einkernigen Zellen, die in mehr oder weniger ausgedehnten kleinen Herden bei einander lagen und in ihrem Aussehen sehr an das Aussehen der bei Typhus in den Lymphdrüsen zu findenden Zellen erinnern. Auch in dem nachstehend beschriebenen Milzbrandfalle liessen sich ähnliche Veränderungen an den von Hämorrhagieen durchsetzten Mesenterialdrüsen feststellen, wenn auch in geringerer Ausdehnung wie hier. Ob wir es hier ebenso, wie es unter Anderen Saltykow[2] für die Typhuszellen als erwiesen ansehen will, mit gewucherten Endothelzellen der Lymphsinus zu thun haben oder mit einer eigenthümlichen Form von Leukocyten, müssen weitere Untersuchungen lehren. Ich möchte hier nur auf den Befund hingewiesen haben.

Von besonderem Interesse ist noch in dem beschriebenen Falle das eigenthümliche Zustandekommen der Milzbrandinfection. Die in dieser Richtung von Hrn. Bezirksarzt Dr. Thiersch, dem ich auch an dieser Stelle für seine Mittheilungen besten Dank sage, und mir angestellten Nachforschungen ergeben das einigermaassen überraschende Resultat, dass als einzig mögliche Quelle der Infection die Thätigkeit der Pat. in einer Drogenfabrik anzusehen war. Bis zum 9. Mai, also bis unmittelbar vor ihrer letzten Erkrankung, war die Pat. in diesem Betriebe mit der Bedienung einer Schüttelmaschine beschäftigt gewesen, die die anderwärts zugeschnittenen Drogen durchsiebt. Bei diesem Process werden, wie ich mich durch eigenen Augenschein überzeugen konnte, ganz enorme Massen von feinem Staub aufgewirbelt wie übrigens in dem sonstigen ganzen Fabrikbetriebe auch, wenn auch in geringerem Grade. Dieser Staub wird von den Arbeitern, trotz der Schutzmasken vor Nase und Mund, ständig eingeathmet, zumal diese Masken wegen der mit dem Tragen verbundenen Unbequemlichkeit häufig von den Arbeitern abgenommen werden. Auf die Inhalation dieser Staubpartikelchen, die auf irgend welche Weise mit Milzbrandsporen inficirt sein müssen, ist nun die Milzbranderkrankung in unserem Falle zweifellos zurückzuführen. Die in der Fabrik zur Verarbeitung gelangenden Drogen stammten aus

---

[1] Eppinger, a. a. O. S. 167 ff.

[2] Saltykow, Ueber die sogen. Typhuszellen. *Prager Zeitschrift für Heilkunde.* Bd. XXI. Hft. 10.

aller Herren Länder (Indien, Südamerika, Afrika, zum grossen Theile auch aus Deutschland). Im Rohzustand waren sie theils in Säcken und Matten verpackt, theils mit Stricken oder Eisenbändern umschnürt gewesen; nur bei einer aus Argentinien stammenden Droge (Sarsaparilla) hatten als Verpackungsmaterial rohe Thierhäute gedient und auf diese ist wohl mit einem hohen Grade von Wahrscheinlichkeit die Milzbrandinfection zurückzuführen. Die Gefährlichkeit dieses Packmateriales als Träger von Milzbrandkeimen ist ja bekannt, ich erinnere nur an die zahlreichen, in den Hamburger Krankenanstalten bei Hafenarbeitern, die häufig mit derart verpackten Waarenballen zu thun haben, beobachteten Fälle von Milzbrandinfection. Die ätiologische Bedeutung der Thierhäute in meinem Falle wird um so wahrscheinlicher, als gerade in letzter Zeit über ausgedehnte Milzbrandepidemieen unter den argentinischen Viehbeständen berichtet worden ist. Nun ist allerdings von dem Betriebsleiter angegeben worden, dass die N. selbst in letzter Zeit mit Sarsaparilla nichts zu thun gehabt habe; ich glaube indess, auf diesen Umstand ist nicht so sehr Gewicht zu legen. Denn, wo so kolossale Mengen von Staub in dem Fabrikbetriebe entwickelt werden, halte ich es bei dem engen räumlichen Nebeneinander der in Betracht kommenden Localitäten, die noch dazu durch Thüren so gut wie gar nicht von einander getrennt waren, für sehr wohl möglich, dass Milzbrandsporen, die von den fraglichen Thierhäuten herstammen, eingeathmet werden können, auch ohne dass die betreffende Person in directe Berührung sei es mit den Häuten selbst, sei es mit dem darin verpackt gewesenen Rohmaterial kommt. Mir erscheint es vielmehr sehr wunderbar, dass die Milzbrandinfection bei der N. die einzige in dem Fabrikbetriebe geblieben ist, dass nicht noch mehr Arbeiter von einer solchen betroffen worden sind.

Der Möglichkeit gegenüber, dass die Milzbrandinfection in diesem Falle durch die rohen Thierhäute vermittelt worden ist, tritt meiner Meinung nach eine andere ganz in den Hintergrund, nämlich die, dass die Drogen selbst in irgend einer Weise durch directe Berührung mit gefallenen Milzbrandcadavern inficirt gewesen sein könnten. Dass auf diese Weise der Milzbrand übertragen werden kann, beweisen ja die nicht seltenen Fälle von Fütterungsmilzbrand beim Weidevieh. In ähnlicher Weise könnten ja vielleicht auch hier in- oder ausländische Drogen bei der Uebertragung des Milzbrandvirus die Vermittlerrolle gespielt haben; dem gegenüber hat, wie mir scheint, aber doch die oben erwähnte Annahme, dass in diesem Falle die rohen Thierhäute die Träger der Infectionskeime gewesen sind, unzweifelhaft die grössere Wahrscheinlichkeit für sich.

II. Milzbrand der Nase und des Gehirns.

Diffuse hämorrhagische Leptomeningitis des Gehirns und Rückenmarks (durch Milzbrandbacillen verursacht), ausgehend von der Nase durch Vermittelung der perineuralen Lymphscheiden der Olfactoriusverzweigungen. Multiple capilläre Hämorrhagieen der Grosshirnrinde, der grossen Ganglien und des Rückenmarks. Milzbrandherde in der Schleimhaut des Dünndarms.

Krankengeschichte.

Am 27. VII. 1902 Abends 7 Uhr wurde der 29jährige polnische Arbeiter (Maurer) P. in völlig bewusstlosem Zustande mit der Wahrscheinlichkeitsdiagnose „Pilzvergiftung" in das Krankenhaus St. Jacob eingeliefert. Von den Begleitern wurde angegeben, dass er gegen Mittag plötzlich erkrankt sei, nachdem er am Morgen angeblich ganz gesund seine Wohnung verlassen habe, um Pilze zu suchen.

Bei der Aufnahme bestand tiefer Sopor, allgemeine Muskelsteifigkeit, tief röchelndes Athmen, starker Trismus, allgemeine Hautanästhesie, Nackenstarre. Die Pupillen waren eng, reactionslos. Bereits 2 Stunden nach der Aufnahme trat der Tod ein. Die klinische Wahrscheinlichkeitsdiagnose war auf Meningitis oder Morphiumvergiftung gestellt worden.

Nachträgliche Erkundigungen bei den Mitarbeitern des P. ergaben, dass dieser sich bereits seit dem 23. VII. unwohl gefühlt habe, seiner Arbeit aber noch nachgegangen sei. Auffallend war aber ein verändertes Benehmen in den letzten Tagen gewesen, Theilnahmlosigkeit, vollständige Appetitlosigkeit. Am 25. VII. soll der Zustand des P. sich schnell verschlimmert haben, so dass ihm damals bereits zur Aufnahme ins Krankenhaus gerathen wurde. Ueber eine Möglichkeit, wie sich P. mit Milzbrand inficirt haben könnte, konnten Angaben nicht gemacht werden.

Die Section (12^h p. m.) ergab weder für die Annahme einer Vergiftung durch den Genuss von Pilzen noch durch Morphium irgend welchen Anhalt, zeigte vielmehr, dass es sich um einen **Fall von Milzbrand mit schweren Veränderungen am Gehirn und den Meningen handelte.**

Sectionsprotokoll.

Mittelgrosse, kräftig gebaute, musculöse, männliche Leiche in gutem Ernährungszustand. Am Rücken verbreitete blaurothe Todtenflecke, sehr starke Todtenstarre. Farbe der Haut im Gesicht und an den Armen stark bräunlich. Keine Oedeme. Fettpolster mässig entwickelt, Musculatur am Rumpf sehr kräftig. Aeusserlich keine Spur von Verletzungen, keine Hautblutungen.

Die Leber überragt den Rippenbogen kaum, Darmschlingen ziemlich ausgedehnt. Im kleinen Becken etwas klare Flüssigkeit. Peritoneum überall glatt, glänzend, blass. Zwerchfellstand beiderseits am unteren Rande der 4. Rippe. Beide Lungen sinken nur wenig zurück, beide sind hinten und unten mit der Brustwand verwachsen. In den Pleurahöhlen keine freie

Flüssigkeit, Pleuraoberfläche glatt und glänzend. Das Gewebe des Mediastinum zeigt keine besonderen Veränderungen, ist nicht ödematös, Herzbeutel liegt in geringer Ausdehnung vor, enthält wenig klare Flüssigkeit. Pericard glatt und glänzend. Das Herz ist entsprechend gross, kräftig. In den Herzhöhlen reichlich dunkles flüssiges Blut, nur wenig Gerinnsel. Endocard und Klappen zart, ohne Besonderheiten.

Die linke Lunge ist ziemlich umfangreich, von weicher, schwammiger Consistenz. Auf dem Durchschnitt ist das Lungenparenchym sehr blutreich, mässig ödematös, überall weich und lufthaltig, nirgends pneumonische oder hämorrhagische Herde. Die Bronchialschleimhaut ist etwas geröthet, in den Bronchien schaumige Flüssigkeit und etwas zähes Secret. Rechte Lunge noch etwas umfangreicher als die linke, im Grossen und Ganzen ebenso.

Die Bronchialdrüsen sind ziemlich klein, zum Theil schwarz indurirt, in einer etwa kirschgrossen Drüse zwei ungefähr linsengrosse, gelblichweisse, käsig aussehende Herde.

Follikel am Zungengrund ziemlich stark hervortretend. Tonsillen nicht vergrössert. Nasenrachenraum ohne auffallende Veränderungen. In der Schleimhaut des Rachens, an der Hinterfläche der Uvula findet sich ein etwas über stecknadelkopfgrosses hämorrhagisches Fleckchen. Im Uebrigen ist die Schleimhaut des weichen Gaumens und Pharynx glatt und blass, ebenso die des Oesophagus und Kehlkopfes. In der Trachea schaumige Flüssigkeit, die Schleimhaut im unteren Theile geröthet. Schilddrüse ganz leicht vergrössert.

Die Milz ist ziemlich stark vergrössert, 17·5 cm lang, 11 cm breit, 4·5 cm dick, Consistenz schlaff. Oberfläche glatt. Auf dem Durchschnitte ist die Pulpa sehr weich, schmierig, ziemlich blutreich. Follikel nicht sehr deutlich, klein. Im Duodenum wenig gallig gefärbter Inhalt. Schleimhaut etwas geschwollen und geröthet. Der Magen ist weit, er enthält nur wenig flüssig graubraunen Inhalt ohne feste Beimengungen, insbesondere ohne Reste von Pilzen. Schleimhaut ist etwas geschwollen und geröthet. Pankreas derb, aber sonst ohne Besonderheiten.

Im Dünndarm findet sich blassgrauer und bräunlich gefärbter, zäher, mit ziemlich viel Schleim untermischter Inhalt in mässiger Menge. Im Dickdarm ist der Inhalt etwas reichlicher, von grauer Farbe und sehr dünnbreiiger Consistenz, von Pilzresten ist nichts aufzufinden.

Die Schleimhaut des Dünndarmes, besonders des Jejunums ist etwas geschwollen, ödematös, aber blass. Im unteren Ileum springen die Follikel etwas stärker hervor, die Schleimhaut ist aber auch hier im Allgemeinen blass und glatt. Etwa 11 cm oberhalb der Ileocoecalklappe findet sich im Ileum, und zwar ungefähr dem Mesenterialansatz gegenüberliegend eine etwa 3 cm lange und $1^1/_2$ cm breite graugelbliche, festhaftende pseudomembranöse Auflagerung auf der in diesem Bereich etwas erhabenen Schleimhaut. Der Herd hat etwa rhombische Form. Die Dicke der Auflagerung beträgt bis zu 1 mm, nach dem oberen und unteren spitzen Ende wird sie etwas dünner. Auf einem Durchschnitt zeigt sich die Submucosa ziemlich stark geschwollen, zum Theil hämorrhagisch infiltrirt. Die Schleimhaut lässt sich von der Auflagerung nicht deutlich abgrenzen und scheint in ziemlich grosser Ausdehnung nekrotisirt zu sein. In der Umgebung des Herdes ist die Schleimhaut leicht geröthet. Etwa

5 mm weiter unterhalb findet sich ausserdem noch eine kaum 1 cm lange, 3 bis 4 mm breite und nahezu ebenso hohe, wulstförmige Erhebung der Schleimhaut des Ileum, deren Oberfläche lebhaft geröthet und an einer reichlich stecknadelkopfgrossen Stelle gelblich gefärbt ist.

In der Schleimhaut des Colon keine besonderen Veränderungen.

Das Mesenterium ist wenig fettreich, die Drüsen vergrössert, besonders in der Gegend der Klappe, auf dem Durchschnitte sind sie grauroth, ziemlich derb. Eine reichlich erbsengrosse Drüse zeigt deutlich hämorrhagisches Aussehen.

Die übrigen Organe der Bauchhöhle ohne besondere Veränderungen.

An den Weichtheilen am Kopfe keinerlei ältere oder frischere Verletzungen.

Schädel längsoval, symmetrisch, Oberfläche glatt, Nähte erhalten. Schädeldach von mässiger Dicke, Innenfläche glatt, Gefässfurchen mässig tief. Dura mater stark gespannt, in der ganzen Ausdehnung auffallend blauroth durchscheinend. Im Sinus longitudinalis weicher Cruor. Die Innenfläche der Dura ganz blass und glatt. Dagegen sind die weichen Häute an der Convexität in der ganzen Ausdehnung hämorrhagisch infiltrirt. Dieses hämorrhagische Infiltrat überzieht beide Hemisphären ziemlich gleichmässig als ein dunkelblaurothes, stellenweise bis zu 1 cm dickes Polster, durch das die Gehirnwindungen zunächst vollständig verdeckt erscheinen. Nur an wenigen Stellen, wo die Blutansammlungen etwas geringer sind, sieht man einige kleine Partieen der Gehirnwindungen durchscheinen. Das Blutcoagulum ist überall von der Arachnoidea umschlossen und steht nirgends mit dem Duralsack in Verbindung. Die blutige Infiltration setzt sich überall in die Hirnfurchen bis tief zwischen die Hirnwindungen hinein fort, überall liegt dabei das Blut innerhalb der Pia mater, die sich leicht von der Gehirnoberfläche abziehen lässt. Die blutige Infiltration erstreckt sich auch noch über die mediale Fläche beider Grosshirnhemisphären, ist hier aber nicht ganz so reichlich, wie an der Convexität, ebenso ist sie auch an der Basis des Gehirns fast überall vorhanden, doch fliesst bei der Herausnahme gleich so viel Blut ab, dass die Windungen gut sichtbar sind. Pons, Medulla oblongata, auch die obere und untere Fläche des Kleinhirns sind fast frei von der blutigen Decke. Dura mater an der Basis blass und glatt, in ihren Sinus weiche Cruormassen. Die Arterien der Basis zart. Gehirnwindungen nicht deutlich verbreitert, gut gewölbt. Nach Ablösung der Pia mater zeigt die Oberfläche der grauen Rinde fast überall, ganz besonders reichlich an den Schläfenlappen, eine röthliche Punktirung, ist dicht besät mit kleinen hämorrhagischen Fleckchen. Das Gehirn wird durch eine Reihe von Frontalschnitten zerlegt. Dabei finden sich in der Rinde des Grosshirns ausserordentlich zahlreiche feine, punktförmige und streifenförmige, dunkelrothe, blutige Herde, die sich in der Mehrzahl anscheinend an Gefässe anschliessen. Die Gefässe des Gehirns sind überall stark gefüllt, besonders in der grauen Substanz und vielfach von einem mehr oder weniger breiten, je nach der Schnittrichtung kreisförmigen oder streifenförmigen, hämorrhagischen Saum umgeben. Einzelne der kleinen Blutflecken sind aber auch ohne sichtbaren

Zusammenhang mit Gefässen in der grauen Rinde verstreut. Die Marksubstanz ist im Allgemeinen frei von Blutungen, doch sind auch hier die Gefässe ziemlich blutreich und bei einzelnen sieht man ebenfalls die umgebenden Lymphscheiden mit Blut angefüllt. Auf einem Frontalschnitte, der die Basis in der Gegend des Chiasma trifft, zeigt sich eine auffallende Veränderung im rechten Linsenkern; derselbe ist von zahlreichen feinen, punktförmigen oder streifigen Blutungen dicht durchsetzt. Die graue Substanz selbst ist dabei nicht erweicht. Diese hämorrhagische Punktirung und Streifung erstreckt sich auch noch auf den ganzen angrenzenden Theil der inneren Kapsel, während der Streifenhügel frei ist. Auf einem 2 cm weiter nach hinten geführten Frontalschnitt zeigten sich dieselben Veränderungen wie rechts auch im linken Linsenkern, doch ist hier die innere Kapsel nur wenig betheiligt. Im hinteren Abschnitte des Linsenkernes werden die Blutungen spärlicher. Die übrigen Centralganglien zeigen, abgesehen von dem Blutreichthum, keine deutlichen Veränderungen. Die Ventrikel sind nicht erweitert, enthalten wenig klares Serum ohne blutige Beimengung. Pons, Medulla oblongata und Kleinhirn sind frei von Blutungen.

Die Dura mater spinalis zeigt eine ganz ähnliche Beschaffenheit wie die des Gehirns; sie ist ebenfalls ziemlich gespannt und, abgesehen von dem obersten Theil der Halsregion, deutlich blauroth durchscheinend. Nach der Eröffnung des Duralsackes bieten die weichen Rückenmarkshäute dasselbe Bild wie die Pia mater cerebri, wenn auch nicht ganz so hochgradig. Die Maschen der Pia sind gleichmässig hämorrhagisch infiltrirt, so dass das Rückenmark dadurch verdeckt wird. Die Arachnoidea scheint mit der Dura etwas verklebt, so dass man den von ihr umschlossenen Blutraum nicht ganz so leicht von der Dura trennen kann, wie am Gehirn. Auf Schnitten, die durch das nach der Kaiserling'schen Methode conservirte Rückenmark in verschiedenen Höhen gelegt werden, zeigt sich, dass die blutige Infiltration ausschliesslich die weichen Häute betrifft und sich im Allgemeinen auf den hinteren Umfang beschränkt. Die Maschen der weichen Häute sind eingenommen von frischen dunkelrothen Blutmassen, die hauptsächlich den hinteren Umfang des Rückenmarks, etwa vom unteren Ende der Halsanschwellung bis zum unteren Ende der Lendenanschwellung, als ein ziemlich gleichmässig dickes, an den dicksten Stellen etwa $1^1/_2$ bis 2 mm messendes Polster aufliegen und auch die hinteren Nervenwurzeln mit umschliessen. Im Bereich des Halsmarkes beschränkt sich die blutige Infiltration lediglich auf die etwas verbreiterte vordere Längsfurche. Das Rückenmark selbst erscheint auf den verschiedenen Durchschnitten frei von Blutungen, im Uebrigen ohne makroskopisch erkennbare Veränderungen.

Die Scheide des rechten N. opticus ist verhältnissmässig weit, namentlich die Ampulle deutlich erweitert, aber im Ganzen frei von nennenswerther blutiger Infiltration, nur an der dem Durchtritt durch das Foramen opticum entsprechenden Stelle schimmern blutige Massen bläulich durch. Auf der linken Seite ist die Sehnervenscheide ebenfalls deutlich erweitert, die blutige Füllung derselben im ganzen intraorbitalen Verlauf sehr deutlich, namentlich ist die Ampulle stark ausgedehnt und ziemlich dunkelbläulich durchscheinend. An beiden Netzhäuten keine deutlichen Veränderungen.

Die Schleimhaut der linken Stirnhöhle ist etwas blutig infiltrirt, die der rechten ohne Besonderheiten. In beiden Nasenhöhlen ist die Schleimhaut der oberen Muscheln, in geringerem Grade auch die der beiden unteren, ziemlich geschwollen, theilweise mit blutig-schleimigen Massen bedeckt. An einzelnen Stellen finden sich in der Schleimhaut kleine, kaum über stecknadelkopfgrosse, über die Umgebung leicht erhabene, an der Oberfläche nicht deutlich ulcerirte, hämorrhagische Infiltrate. Keilbeinhöhlen ohne Besonderheiten. In beiden Paukenhöhlen etwas blassgrauer Inhalt.

Der überraschende Befund des umfangreichen diffusen Hämatoms in den weichen Häuten ohne recht nachweisbare Ursache, veranlasste die frische Untersuchung des extravasirten intermeningealen Blutes. Dabei fanden sich zwischen den rothen Blutkörperchen zahlreiche Leukocyten und eine grosse Anzahl schlanker, vielfach in Fäden zusammenhängender Stäbchen, die in ihrem Aussehen sehr an Milzbrandbacillen erinnerten. Auch in gefärbten Abstrichpräparaten von dem Blutcoagulum innerhalb der weichen Häute, wie von der mit Blutungen durchsetzten Gehirnrinde fanden sich grosse Mengen von Bacillen, die in Form und Grösse vollständig den Milzbrandbacillen glichen.

Vereinzelt fanden sich ebensolche Bacillen in Abstrichpräparaten von den hämorrhagischen Stellen in der Nasenschleimhaut. In Abstrichpräparaten von der Schnittfläche des nekrotischen Herdes in der Darmschleimhaut wurden eine grosse Menge verschiedenartiger Bakterien, Kokken und Stäbchen verschiedener Form und Grösse gesehen, keine deutlichen Milzbrandbacillen, nur ein ziemlich grosses, sehr blass gefärbtes Stäbchen mit scharf abgestutzten Ecken, sehr an das Aussehen der Milzbrandbacillen erinnernd. Im Abstrich von der Milz waren nur Diplokokken und einzelne kleine schlanke Stäbchen vorhanden.

In Agarabstrichen von der Gehirnrinde wuchsen Milzbrandbacillen in Reincultur, in solchen vom Blutcoagulum in der Pia mater Milzbrandbacillen in nicht ganz so grosser Menge, daneben vereinzelte verunreinigende Colonieen (anscheinend Bact. coli). Im Agarabstrich von der hämorrhagischen Mesenterialdrüse entwickelt sich eine Anzahl isolirter Milzbrandcolonieen, daneben ungefähr ebenso viel andersartige Colonieen (Diplokokken und Colibakterien). In der Bouilloncultur von der Darmnekrose sind einzelne milzbrandverdächtige Stäbchen nachzuweisen; auf den von dieser Bouillon angelegten Gelatineplatten entwickeln sich charakteristische Milzbrandcolonieen, die aber nicht weiter isolirt werden.

Eine mit einem Stückchen von dem nekrotischen Herd im Darm am 28. VII. Mittags subcutan geimpfte Maus erliegt am 30. VII. 12 Uhr Mittags einer typischen Milzbrandinfection.

Eine andere mit Stückchen von der Gehirnrinde am 28. VII. Abends 7 Uhr geimpfte Maus und ein Meerschweinchen erliegen nach 36 bezw. 42 Stunden ebenfalls einer typischen Milzbrandinfection. Aus Milz und Herzblut aller drei Thiere wurden Milzbrandbacillen in Reincultur gewonnen.

Hatte somit auch hier die bakteriologische Untersuchung mit Sicherheit das Vorhandensein einer Milzbrandinfection nachgewiesen, so konnte Klarheit über den ganzen Befund doch erst durch die histologische Untersuchung gebracht werden, der Theile von allen Organen unterzogen wurden.

Mikroskopische Untersuchung.

Die Stücke wurden in Müller'scher Flüssigkeit mit Formolzusatz, in Alkohol, oder in der Kaiserling'schen Formollösung I fixirt und nach Celloidineinbettung geschnitten, die Schnitte nach van Gieson oder mit Hämatoxylin-Eosin, mit Methylenblau, nach der Gram'schen oder Weigert'schen Methode der Bakterienfärbung gefärbt.

Da, wo der Zusammenhang der von dem Blutextravasat infiltrirten weichen Häute mit der Gehirnoberfläche gewahrt werden konnte, zeigt sich die Arachnoidea vom Gehirn weit abgedrängt, ihre Maschen enorm ausgedehnt und ausgestopft mit sehr reichlichen, frisch extravasirten, in ihrer Form und Färbbarkeit gut erhaltenen rothen Blutkörperchen und mitunter ziemlich umfangreichen, von feinfädigem Fibrin durchsetzten Anhäufungen mehrkerniger Rundzellen. Von auffallendem Pigment innerhalb der weichen Häute ist nichts zu sehen. Besonders reichlich findet sich das kleinzellige Infiltrat in der Pia mater dicht an der Hirnoberfläche. Die blutige Füllung der Maschen der weichen Häute erstreckt sich auch in die Furchen hinein, innerhalb deren die kleinzellige Infiltration der Meningen besonders ausgesprochen erscheint. Die Gehirnsubstanz ist dabei im Allgemeinen scharf von den Blutextravasaten abgesetzt. Nur hin und wieder erstreckt sich entlang kleinen Gefässchen die blutige und kleinzellige Infiltration in die Hirnrinde hinein und es kommt dann auch zu Blutungen im Gehirngewebe selbst. Innerhalb der blutigzelligen intermeningealen Massen kommen bei der Bakterienfärbung nach Weigert Milzbrandbacillen in stellenweise ganz ungeheurer Zahl zum Vorschein. Sie liegen so gut wie ausschliesslich in den von dem Blutextravasat erfüllten subarachnoidealen Räumen, sehr zahlreich auch innerhalb der Leukocytenanhäufungen. Ebenso sind sie in grossen Mengen auch in mehr oder weniger umfangreichen, stellenweise ebenfalls mit mehrkernigen Leukocyten durchsetzten, bindegewebigen Verdickungen der weichen Häute anzutreffen. Die Gefässe der Meningen, Arterien wie Venen, erscheinen frei von Bacillen, ziemlich reichlich finden sich solche aber mitunter in den kleinzelligen Infiltraten in der Umgebung von Venen.

Sehr eigenthümliche Bilder finden sich stellenweise an den innerhalb der weichen Häute gelegenen Gefässen, deren Wand stark entzündliche Veränderungen bis zu völliger Ruptur erkennen lässt. So erscheinen z. B. an einer ziemlich weiten, inmitten von ausgedehnten Blutextravasaten liegenden Arterie an einer umschriebenen Stelle die musculösen Elemente der Gefässwand wie nekrotisch, die einzelnen Muskelfasern weit aus einander gewichen, ihre Kerne nicht oder nur mangelhaft färbbar, die elastischen Elemente sind zum Theil zerstört, die Zwischenräume mit nekrotischen Massen, Fibrin und zerfallenen Leukocyten, ausgefüllt. Weiterhin fehlen an einer anderen Stelle die elastischen und musculösen Elemente der Gefässwand gänzlich, die letztere ist ersetzt durch einen das Gefässlumen be-

grenzenden Streifen von Fibrin, das mit sehr zahlreichen Kerntrümmern, zerfallenen Leukocyten durchsetzt ist und allmählich in die umgebenden extravasirten Blutmassen übergeht. Es finden sich auch Stellen, wo die Gefässwand ganz durchbrochen ist und das innerhalb des Gefässlumens enthaltene Blut direct mit dem ausserhalb gelegenen in Zusammenhang steht. Nicht selten sind Veränderungen in der Gefässwand anzutreffen, die offenbar Anfangsstadien des Processes darstellen. An solchen Stellen werden die Muskelfasern der Gefässwand durch Fibrinausscheidung und kleinzellige Infiltration aus einander gedrängt, häufig sind auch hier schon die Kerne der Muskelfasern nur mangelhaft gefärbt. Mitunter finden sich in diesen veränderten Theilen der Gefässwand mehr oder weniger ausgedehnte Blutungen zwischen den einzelnen Schichten, an der Innenfläche kommt es meist zur Bildung kleiner Thromben. Innerhalb des Gefässlumens sind nirgends Bacillen nachweisbar, ebenso wenig aber auch in der Gefässwand; nur in der Adventitia, deren Fasern von Blut stark aus einander gedrängt waren, liessen sich einzelne Exemplare von Milzbrandbacillen auffinden, während es in der Umgebung in dem extravasirten Blute oder in den kleinzelligen Infiltraten von solchen oft geradezu wimmelte.

Die kleinen Blutungen in der Hirnrinde schliessen sich ausnahmslos an kleine, von den weichen Häuten aus in die Gehirnsubstanz eintretende Gefässe an. Besonders deutlich ist dieses Verhältniss an solchen Gefässen zu erkennen, die, in der Längsrichtung getroffen, mit der Gehirnoberfläche und den Meningen noch in Verbindung stehen. Sie sind umgeben von einem dicken Zellmantel eines kleinzelligen Infiltrates, das sich von dem Subarachnoidealraum aus auf die adventitiellen Lymphscheiden fortsetzt und sich, diese mächtig ausdehnend, auch weiterhin entlang den Verzweigungen der Gefässe erstreckt. Erst hieran schliessen sich dann mehr oder weniger umfangreiche, vielfach das Gefäss in seiner ganzen Länge begleitende Blutaustritte, die oft nur einen schmalen Ring oder Streifen in der unmittelbaren Nachbarschaft des Gefässes darstellen, der sich im Allgemeinen scharf von der umgebenden Gehirnsubstanz abgrenzt, mitunter aber auch mit unregelmässig zackigen Ausläufern sich etwas weiter erstreckt. Stellenweise ist aber die Grenze zwischen dem Blutextravasat und dem kleinzelligen Infiltrat nicht so deutlich; an solchen Stellen werden auch schon in den Lymphscheiden reichliche extravasirte Blutmassen erkennbar, die anderwärts ganz von den dichten Leukocytenanhäufungen oder Milzbrandbacillen verdeckt werden. Mit dem kleinzelligen Infiltrat begleiten auch die Milzbrandbacillen die Gefässe in die Tiefe und zwar liegen sie ebenso wie die vielkernigen Leukocyten in den stark erweiterten Lymphscheiden. Ihre Zahl ist stellenweise ganz enorm, so dass sie breite, dicht zusammenhängende, zwischen den Leukocyten liegende und diese mitunter ganz verdeckende Schwärme von Bacillen darstellen. Das Gefässlumen selbst ist hier ebenso wie in den weichen Häuten frei von Bacillen. Durch das Nebeneinander von extravasirtem Blut, Leukocytenmassen und Bacillen kommt ein eigenthümliches Bild der Blutherde zu Stande. Im Centrum derselben liegt das von Blut erfüllte Gefäss, an dieses schliesst sich ein bald mehr, bald weniger breiter blauer Ring von Milzbrandbacillen, der sich schwer abgrenzen lässt und allmählich übergeht in einen weiteren rothen Ring, der dem leukocytären

Infiltrat entspricht und ausschliesslich umschlossen wird von den extravasirten Blutmassen. Durch die starke, kleinzellige Infiltration in der Umgebung der Gefässe wird die Klarheit des Bildes, namentlich da, wo es sich um kleinere Gefässchen oder Capillaren handelt, die nicht direct längs oder quer getroffen sind, mitunter sehr beeinträchtigt. So unzweifelhaft es an den grösseren Gefässen auf Quer- oder Längsschnitten ist, dass die Milzbrandbacillen ausschliesslich in den adventitiellen Lymphscheiden liegen und diese prall ausstopfen, während das Gefässlumen davon frei ist, so zweifelhaft kann man darüber an solchen kleineren Gefässen sein. Man trifft dann öfter auf verästelte, in der Gestalt den Gefässverzweigungen entsprechende dunkelblaue Züge von enorm dicht liegenden Milzbrandbacillen, zwischen denen zahlreiche Leukocyten und rothe Blutkörperchen anzutreffen sind. Hier ist die Entscheidung, wo die Gefässwand anfängt oder aufhört, sehr schwer. Ich glaube, dass wir es auch hier nur mit eben angeschnittenen, von Milzbrandbacillen prall erfüllten Lymphscheiden zu thun haben. Die Möglichkeit indess, dass hier und da an derartigen Stellen auch das Gefässlumen Bacillen enthält, kann ich nicht absolut ausschliessen. Ich halte aber ein solches Vorkommen von Bacillen innerhalb der Gefässe sicher für eine erst secundäre, durch das Einwachsen der Bakterien in die Gefässwand von aussen her zu Stande gekommene Erscheinung. In den Blutherden zeigen sich die Bacillen häufig nicht auf die unmittelbare Umgebung der Gefässe beschränkt, sondern sie wuchern auch in kürzeren oder längeren Fäden in die Blutmassen hinein, die Gehirnsubstanz selbst bleibt dabei sonst frei. Eigenartige Veränderungen finden sich häufig an der Gefässwand kleiner Arterien, sowohl an der Oberfläche als auch in der Tiefe. Dieselbe erscheint auffallend breit, ihre Muskelkerne schlecht oder gar nicht färbbar, die Wand vollständig durchsetzt mit sehr zahlreichen Pilzfäden, die nach Gram oder Weigert nur mangelhaft färbbar, bei Methylenblaufärbung dagegen gut erkennbar sind. Diese mächtigen Bacillenmassen wachsen offenbar von aussen, von der stark aufgetriebenen Lymphscheide her in die Gefässwand ein.

Die Ganglienzellen zeigen (bei Färbung mit Löffler'schem Methylenblau) etwas verschwommene Nissl'sche Körnchen und stellenweise etwas vacuoläres Aussehen.

Die Blutherde in den grossen Ganglien stimmen in ihrem Aussehen im Grossen und Ganzen überein mit denen in der Hirnrinde. Es sind rundliche oder streifige Blutaustritte, die dem Verlaufe der Gefässe folgen, und sich sehr wenig scharf vom Gehirngewebe abgrenzen. Auch hier ist die Umgebung der Gefässwand mit reichlichen mehrkernigen Leukocyten infiltrirt und von stellenweise enorm reichlichen Milzbrandbacillen durchsetzt. Das Gefässlumen selbst ist frei von solchen, dagegen wachsen sie an verschiedenen Stellen in derselben Weise von aussen in die Gefässwand, dieselbe zerstörend, ein, wie an den Gefässchen der Hirnrinde. Die Blutherde selbst zeigen mitunter ebenfalls sehr reichlich Milzbrandbacillen.

Am Rückenmark zeigt sich an einem Schnitte durch das Halsmark oberhalb der Halsanschwellung, dass die blutige Durchtränkung der weichen Häute hier hauptsächlich auf die vordere Längsfurche beschränkt ist. Innerhalb des extravasirten Blutes und zwischen Leukocytenmassen finden sich auch hier wieder sehr reichlich Milzbrandbacillen meist in Form kürzerer oder längerer Fäden. Die kleinzellige Infiltration der weichen Häute

erstreckt sich, mehr oder weniger stark, auf den ganzen Umfang des Rückenmarkes, ebenso auch das Vorhandensein der Milzbrandbacillen, die oft in grossen Schwärmen zusammen liegen. Vereinzelte kleine Blutungen, die sich an kleinste Gefässchen anschliessen, finden sich auch in der Substanz des Rückenmarkes selbst. Sie entsprechen in ihrem Aussehen vollständig denen in der Gehirnsubstanz, in der Mitte des Herdes liegt das Gefäss, das von meist wenig reichlichen Leukocyten umgeben ist, an die sich dann das extravasirte Blut anschliesst. Milzbrandbacillen finden sich auch in diesen Herden wieder nur in der Umgebung der Gefässe, nicht in ihrem Lumen, und nur in ziemlich spärlicher Anzahl. Einer der kleinen Blutherde liegt in unmittelbarer Nachbarschaft des Centralcanales, diesen an der einen Seite auf eine kurze Strecke umgreifend, und ist an einer kleinen Stelle in denselben eingebrochen, so dass einzelne rothe Blutkörperchen und Milzbrandbacillen auch in dessen Lumen angetroffen werden.

An anderen Schnitten aus verschiedenen Höhen des Rückenmarkes ist die Füllung des Subarachnoidealraumes mit Blut ziemlich verschieden, hier mehr, dort weniger stark ausgesprochen. Sie erstreckt sich auf den ganzen Umfang des Rückenmarkes und ist am ausgedehntesten im Allgemeinen am hinteren Umfang. Die kleinzellige Infiltration der Meningen tritt hier mehr zurück, Milzbrandbacillen sind aber auch hier in sehr grosser Zahl vorhanden, sowohl innerhalb des Blutes als in den Häuten selbst. Auch im Centralcanal findet sich Blut, in welchem einzelne Exemplare von Milzbrandbacillen zu erkennen sind. Vereinzelte circumscripte Hämorrhagieen finden sich auch in diesen Schnitten in der Rückenmarkssubstanz, sie stimmen im Aussehen völlig mit den oben beschriebenen überein. Die Nissl'schen Granula in den Ganglienzellen von Vorder- und Seitenhorn sind (bei Färbung mit Löffler'schem Methylenblau) gut erkennbar und ohne Veränderungen.

Die Scheide des linken Nervus opticus ist ziemlich weit, in derselben liegen in den Maschen reichlich rothe Blutkörperchen und vielkernige Leukocyten, zwischen denselben Milzbrandbacillen bald mehr, bald weniger reichlich. An einigen Stellen ist auch das Gewebe der Dura ziemlich infiltrirt mit kleinen, mehrkernigen Rundzellen, Bacillen sind in demselben aber nicht zu erkennen. In geringerem Maasse finden sich dieselben Veränderungen auch am rechten Sehnerven; jedoch tritt hier die blutige Füllung des Subarachnoidealraumes mehr zurück; Milzbrandbacillen sind auch hier deutlich nachzuweisen.

Eines der kleinen hämorrhagischen Fleckchen in der Schleimhaut der oberen Nasenmuschel zeigt mikroskopisch das Bild eines unter dem Oberflächenepithel gelegenen, wenig ausgedehnten Blutextravasates in der Submucosa. Das oberflächliche Epithel ist grösstentheils intact mit gut erhaltenen Flimmerzellen, an einzelnen Stellen fehlt es auch auf eine kurze Strecke, hier liegt dann die Tunica propria frei. In der sehr gefässreichen Submucosa liegen sehr reichliche Drüsendurchschnitte und eine grosse Anzahl von Nerven, die grösstentheils ein sehr feines Perineurium besitzen und offenbar Verzweigungen des Nervus olfactorius entsprechen. Dieses submucöse Gewebe nun ist durchsetzt von reichlichem

extravasirten Blut; am stärksten ist die hämorrhagische Infiltration der Schleimhaut an einer circumscripten, wenig ausgedehnten Stelle direct unter dem erhaltenen Epithel, von hier aus verbreitet sich das extravasirte Blut aber auch reichlich unter der Schleimhaut weiter und erstreckt sich zwischen den Bindegewebsfasern weit in die Tiefe bis zum Knochen hin, allmählich an Menge abnehmend. An der am stärksten von der Blutung betroffenen Partie finden sich zwischen den extravasirten rothen Blutkörperchen vielkernige Leukocyten in grosser Zahl angehäuft. Mitten in dem Blut kommen ziemlich zahlreiche Durchschnitte unveränderter Drüsen zum Vorschein. Die feinen perineuralen Scheiden der getroffenen Nerven sind fast sämmtlich stark ausgedehnt und ausgestopft mit ausgetretenem Blut und stellenweise ziemlich reichlichen polynucleären Leukocyten, zuweilen greift die blutige Infiltration auch auf das Endoneurium über, so dass man dann einzelne ganz circumscripte Blutherde auch zwischen den Nervenfasern findet. Diese blutige Füllung der Nervenscheiden beschränkt sich indess nicht auf den Bereich des hämorrhagischen Herdes in der Submucosa, sondern lässt sich auch weiter in die Tiefe verfolgen bis zu einzelnen, zwischen den Knochenbälkchen liegenden, grösseren Nervendurchschnitten. Je weiter man sich aber von der Schleimhautoberfläche entfernt, um so geringer wird auch die Blutfüllung der Nervenscheiden und beschränkt sich schliesslich auf das Vorkommen ganz vereinzelter rother Blutkörperchen in denselben.

Bei der Bakterienfärbung kommen innerhalb des Extravasates in der Submucosa sehr reichliche Massen, nach Gram sich nicht entfärbender Bacillen vom charakteristischen Aussehen der Milzbrandbacillen zum Vorschein, die theils als einzelne Stäbchen, theils in Form langer, vielfach wirr durchflochtener Fäden angetroffen werden. Auch an etwas entfernteren Stellen sind noch dicht unter dem Oberflächenepithel vereinzelte Bacillenhäufchen anzutreffen. Die Bacillen liegen ausschliesslich innerhalb des Bindegewebes der Submucosa, die Blutgefässe sind vollständig frei davon. Ein höchst auffallendes Bild zeigen nun die Durchschnitte der Nerven, das sehr an das Aussehen der circumvasculären Lymphräume der Lunge beim Inhalationsmilzbrand erinnert. In fast sämmtlichen Nervenscheiden, die mit rothen Blutkörperchen ausgestopft sind, sind dichte Bacillenmassen anzutreffen, so dass die Nerven selbst häufig von einem breiten, blauen Kranz von Bacillen umgeben sind. Am reichlichsten sind die Milzbrandbacillen in den Scheiden der oberflächlichen Nerven vorhanden, theils einzeln, theils als dicht zusammenhängende Züge und Schwärme. Sie lassen sich von der Oberfläche aus mit den Nerven in die Tiefe verfolgen, liegen immer innerhalb der

perineuralen Scheiden, die mit Blut und Leukocyten gefüllt sind, an einzelnen Nervendurchschnitten aber auch unabhängig von dem extravasirten Blut, jedoch zwischen Leukocytenanhäufungen. Sie werden wie die Blutmassen immer spärlicher, je weiter man in die Tiefe kommt. Hier sind sie dann nur noch als vereinzelte Stäbchen oder Fäden, nur selten noch in Form grösserer Züge vorhanden. Vereinzelten Exemplaren von Milzbrandbacillen begegnet man auch noch im Perineurium der innerhalb der Knochenbälkchen verlaufenden Nervenfasern (Taf. V, Fig. 8), bis zum Durchtritt derselben durch die Dura mater, während in der Umgebung solche schon längst nicht mehr angetroffen werden, sich vielmehr lediglich auf den blutigen Herd in der Schleimhaut beschränken.

Ganz ähnlich ist das Verhalten eines anderen, ungefähr gleich grossen Blutherdes ebenfalls in der Schleimhaut der oberen Muschel. Hier fehlt das Oberflächenepithel auf eine grössere Strecke; die sehr feine Tunica propria liegt in diesem Bereich frei, an einer ganz circumscripten Stelle findet sich ein kleiner Defect in der letzteren, der von fibrinöszelligen Massen bedeckt ist. In der Submucosa schliessen sich hieran ebenfalls wieder Blutungen, die in ihrem Aussehen im Grossen und Ganzen vollständig mit den eben beschriebenen übereinstimmen. Auch hier sind die Nervenscheiden wieder ganz mit extravasirtem Blut ausgestopft. Milzbrandbacillen sind hier in den an der Oberfläche gelegenen fibrinöszelligen Massen ziemlich reichlich, im submucösen Gewebe und in den Blutungen dagegen nur spärlich vorhanden, hier hauptsächlich beschränkt auf die mit Blut und Leukocyten erfüllten Nervenscheiden, wo sie oft ganz ähnlich wie an den oben beschriebenen Stellen als blauer Ring von dicht neben einander liegenden Stäbchen den Nerven umgeben. Auch hier werden Blutungen wie Bacillenmassen um so spärlicher, je weiter man sich von der Oberfläche entfernt.

Der kleine hämorrhagische Fleck in der Rachenschleimhaut in der Nähe der Uvula erweist sich mikroskopisch als eine ganz circumscripte Blutung unter der völlig intacten Schleimhaut. Milzbrandbacillen waren weder innerhalb des Blutextravasates, noch im benachbarten Gewebe aufzufinden.

Die Schleimhaut der Bronchen zeigt keine Veränderungen. Auch die Lungen sind ohne erheblichen Befund; sie sind ziemlich blutreich, in ihren Alveolen liegen reichliche, mit Kohlepigment beladene Alveolarepithelien. In einzelnen Alveolen finden sich auch kleine Fibrinpfröpfe, in diesen sind reichliche Haufen von Diplokokken vorhanden, die mitunter auch zu langen

Ketten angeordnet erscheinen. Von Milzbrandbacillen habe ich in verschiedenen Stücken von beiden Lungen nichts auffinden können.

Im Bereich des nekrotischen Herdes im Dünndarm ist die Schleimhaut enorm geschwollen, an der Oberfläche fehlt das Epithel, dieselbe ist mit einer dicken, von kolossal reichlichen Bakterienanhäufungen durchsetzten Fibrinanpflanzung bedeckt. Die obersten Theile der Zotten sind unter diesen Fibrinmassen noch zu erkennen, aber abgestorben, die Kerne nicht mehr färbbar. Die Zotten sind stark verbreitert durch ganz enorme Infiltration mit mehrkernigen Leukocyten. In den unteren Abschnitten kommen zwischen diesen kleinzelligen infiltrirten Partieen einzelne Lieberkühn'sche Drüsen zum Vorschein. Diese dichte Anhäufung von Leukocyten setzt sich auch noch auf die oberen Theile der eigentlichen Submucosa fort, hier aber auch in den noch mehr oberflächlicher gelegenen Infiltraten finden sich mehr oder weniger ausgedehnte Blutextravasate. In den tieferen Schichten der Submucosa sind die Bindegewebsfasern durch sehr reichliche Fibrinausscheidungen weit aus einander gedrängt, die Leukocytenanhäufung ist hier viel geringer. Zwischen den Bakterienmassen, die an der Oberfläche liegen, finden sich viele einzelne Stäbchen und häufig lange Fäden von solchen, die sich nach Gram nicht entfärben und sehr an das Aussehen von Milzbrandbacillen erinnern. Ebenfalls, aber meist nur als vereinzelte Bacillen sind dieselben Mikroorganismen in den kleinzelligen, von Blutungen durchsetzten Infiltraten in der Submucosa anzutreffen. Es sind lange, schmale Stäbchen mit scharf abgesetzten Ecken, die wohl als Milzbrandbacillen anzusprechen sein dürften. Die Gefässe der Submucosa sind stark gefüllt, aber frei von Milzbrandbacillen.

Der in der Nachbarschaft von dieser Milzbrandpustel gelegene andere geschwollene Herd zeigt ähnliche Veränderungen, aber in weniger vorgeschrittener Entwickelung. Hier findet sich an einer circumscripten Stelle, anscheinend im Anschluss an einen Follikel, ein kleinzelliges Infiltrat, in der weiteren Umgebung reichliche Fibrinausscheidung in der Submucosa. In den Leukocytenmassen sind einzelne Stäbchen vorhanden, die an Milzbrandbacillen erinnern, die ich aber nicht mit Sicherheit dafür halten möchte.

In den hämorrhagisch aussehenden kleinen Mesenterialdrüsen sind die Lymphsinus sehr weit, ausgefüllt mit sehr reichlichem, extravasirtem Blut, in dem ziemlich grosse helle Zellen verhältnissmässig reichlich angetroffen werden. Aehnliche grosse helle Zellen finden sich auch in den Follikeln sowie innerhalb der Markstränge zwischen den kleinen einkernigen Lymphocyten in grosser Zahl. Milzbrandbacillen sind in diesen Drüsen ebenfalls vorhanden und zwar liegen sie innerhalb des die Lymphsinus ausfüllenden Blutes in Form grösserer Bacillenhaufen oder als einzelne Stäbchen oder Fäden.

In der Milz, sowie in den Lebercapillaren sind vereinzelte Milzbrandstäbchen anzutreffen, im Uebrigen sind besondere Veränderungen hier nicht vorhanden. In den Nieren konnten Milzbrandbacillen nicht gefunden werden.

Sonstige Bakterien konnte ich weder in den Schnitten von Gehirn und Rückenmark noch von den Herden in der Nasenschleimhaut nachweisen, so dass wir es also nicht mit einer Mischinfection, sondern einer allein durch Milzbrandbacillen bewirkten zu thun haben.

Kurz zusammengefasst handelt es sich hier also um einen, in kurzer Zeit tödtlich verlaufenen Milzbrandfall, für dessen Entstehungsweise die Krankengeschichte einen Anhalt nicht bietet. Im Sectionsbefunde stehen weitaus im Vordergrunde die schweren Veränderungen an den Meningen und im Gehirn, die eigenthümliche hämorrhagische Durchtränkung der weichen Häute von Gehirn und Rückenmark in ihrer ganzen Ausdehnung, sowie die multiplen kleinen Hämorrhagieen in der Grosshirnrinde, in den grossen Ganglien und vereinzelt auch im Rückenmark. Daneben fanden sich noch kleine Milzbrandherde in der Nasenschleimhaut, sowie im Dünndarm.

Als primäre Erkrankung ist meiner Meinung nach hier die Milzbrandinfection der Nasenschleimhaut aufzufassen, die, wenn sie auch von nur geringer Ausdehnung ist, doch mit grösster Wahrscheinlichkeit zu den schweren Veränderungen an Meningen und Gehirn geführt hat, wie des Weiteren noch zu zeigen sein wird. Es lässt sich ja wohl verstehen, dass ein Individuum, das auf Reinlichkeit nicht sehr bedacht ist, durch Manipulationen mit dem Finger u. s. w. Milzbrandkeime in die Nasenhöhle einführen kann, die dort zur Entstehung der Milzbrandpusteln Veranlassung geben, oder dass auch durch Inhalation allein die Milzbrandkeime bis in die oberen Abschnitte der Nasenhöhle gelangen können. Weniger Gewicht ist meiner Meinung nach auf die kleinen Milzbrandherde im Darm zu legen, die wohl nur nebensächlich sind, aber selbstständig durch Infection vom Darme aus entstanden zu sein scheinen. Für diese Annahme spricht der Umstand, dass die Schwellung und kleinzellige Infiltration, die Blutextravasate und die Bacillen am stärksten ausgesprochen in der Nähe der Oberfläche sind, während ein Anhalt für eine embolische Herkunft der Herde nicht gegeben ist. Diese sind noch klein und haben zu schwereren Folgeerscheinungen noch nicht geführt. Das einzige, was von solchen zu beobachten war, ist eine mässige Schwellung und hämorrhagische Infiltration einer kleinen Mesenterialdrüse, in der auch Bacillen nachgewiesen werden konnten. Von der starken hämorrhagischen Schwellung sämmtlicher benachbarter Drüsen, von dem eigenthümlichen sulzigen Oedem des Mesenterium, wie sie sonst beim Darmmilzbrand zu finden sind, war hier noch nichts zu sehen. Gegen eine embolische Entstehung der Darmherde spricht weiter auch das, dass eine Allgemeininfection zwar vorhanden war, wie ja das Vorkommen von Bacillen in Milz und Leber beweist, dass sie aber jedenfalls noch keinen sehr hohen Grad erreicht hat; denn weder in den Lungen, noch in den Gefässen von Gehirn und Nieren konnten Milzbrandbacillen angetroffen werden.

Von ganz besonderem Interesse ist die eigenthümliche Veränderung

am Gehirn und den weichen Häuten, namentlich die enorme hämorrhagische und kleinzellige Infiltration der letzteren, die in kürzester Zeit die kolossale bei der Section vorgefundene Ausdehnung gewonnen und bei den sonst so geringen Organveränderungen wohl den rapiden Verlauf des Falles bedingt haben muss. Milzbrandbacillen fanden sich hier sehr reichlich, aber immer ausserhalb der Gefässe, innerhalb der in den Maschen des Subarachnoidealraumes angehäuften Blutmassen oder in den kleinzelligen Infiltraten in der Nachbarschaft der Gefässe und in den weichen Häuten, ebenso waren sie auch in den kleinen Blutherden im Gehirn in grosser Zahl anzutreffen, lagen aber auch hier, da wo eine klare Uebersicht über die Verhältnisse gewonnen werden konnte, stets ausserhalb des Gefässlumens in den circumvasculären adventitiellen Lymphscheiden, oder auch weiterhin innerhalb des extravasirten Blutes. Vielfach drangen die Bacillen in die Gefässwand ein und verursachten direct eine schwere Schädigung der Gefässwand, oder es kam auch ohne ein solches Einwachsen derselben zu weitgehenden entzündlichen Veränderungen mit Zerstörung der Gefässwand, die schliesslich zur Ruptur und den ausgedehnten Blutungen führten.

Bei dem starken Hervortreten der Blutungen im pathologisch-anatomischen Bilde des Milzbrandes überhaupt kann das Vorkommen von cerebralen und meningealen Hämorrhagieen an sich nicht weiter Wunder nehmen. Wie die am Schlusse angefügte casuistische Uebersicht zeigt, gehört denn dieser Befund bei Milzbrandfällen auch nicht gerade zu den Seltenheiten. Häufig freilich handelt es sich nur um Nebenbefunde, um vereinzelte und wenig ausgedehnte Blutungen in den Hirnhäuten oder in der Gehirnsubstanz, während eine derartige Verbreitung der blutigen Infiltration der Meningen und der multiplen Hämorrhagieen im Gehirn, die fast die einzigen erheblicheren makroskopischen Veränderungen darstellen, doch zu den Seltenheiten gehört.

Die ältesten derartigen Beobachtungen liegen bereits weit zurück, sie stammen von E. Wagner.[1] An dessen Mittheilungen hat sich seitdem noch eine ganze Reihe von neueren ähnlichen Fällen angeschlossen. In fast allen bisher vorliegenden Beobachtungen kamen diese cerebralen oder meningealen Blutungen im Anschluss an eine auf dem Blutwege erfolgte Allgemeininfection mit Milzbrandbacillen zu Stande. Das makroskopische Bild stimmt in diesen Fällen so sehr mit den in unserem Falle beobachteten Veränderungen am Gehirn und den Hirnhäuten überein, dass es wohl erübrigt, hier genauer darauf einzugehen. Was die mikroskopischen

---

[1] E. Wagner, Die Intestinalmykose und ihre Beziehung zum Milzbrand. *Archiv für Heilkunde.* 1874. Bd. XV. S. 1.

Verhältnisse dabei anbelangt, so gleichen auch diese in vielen Punkten völlig dem hier constatirten Verhalten. Birch-Hirschfeld[1] macht darauf aufmerksam, dass sich bei solcher secundärer Milzbranderkrankung der weichen Häute, die sich an eine Allgemeininfection durch Milzbrandbacillen anschliesst, die letzteren das Gewebe der weichen Hirnhäute in dichten Massen durchsetzen, während sonst die secundäre Anhäufung von Milzbrandbacillen vorzugsweise innerhalb der Gefässe stattfindet. Diese Bemerkung entspricht vollkommen den thatsächlichen Verhältnissen; aber dieser Ausbreitung der Milzbrandbacillen innerhalb der Meningen, besonders in den adventitiellen Lymphscheiden der Gefässe, geht doch immer eine Verschleppung derselben durch den Blutstrom voraus; erst secundär verbreiten sie sich von den öfter mit Bacillen wie ausgestopft erscheinenden Gefässen weiter auf die Umgebung. Es kommt nicht nur zu Oedem der Pia mater, sondern zu entzündlichen Veränderungen, Ausscheidung von Fibrin, Anhäufung von mehrkernigen Leukocyten — wenn das auch von Schultze[2] bestritten wird —, und im Gefolge davon offenbar erst zu den Hämorrhagieen.

Anders liegen die Verhältnisse hinsichtlich der Verbreitung der Bacillen in dem von mir beobachteten Falle, sowie in zwei ähnlichen, die von Ziemke[3] und E. Fraenkel[4] mitgetheilt sind, und die ich hier genauer anführen möchte.

In Ziemke's Fall war eine ausgedehnte hämorrhagische Infiltration der Meningen im Anschluss an einen Milzbrandkarbunkel im Gesicht entstanden. Die weiche Hirnhaut erschien schwarzroth geschwollen, sowohl an der Convexität wie an der Hirnbasis, so dass die darunter liegenden Hirnwindungen völlig verdeckt waren. Beim Einschneiden fand sich in den weichen Häuten dunkelrothes, flüssiges Blut. Die Dicke der Blutinfiltration betrug stellenweise bis zu $^1/_2$ cm. Dieselbe setzte sich in alle Hirnfurchen bis tief zwischen die Windungen hinein fort; überall jedoch lag das Blut noch innerhalb der weichen Hirnhaut, welche sich glatt vom Gehirn abziehen liess. Die Gefässe zeigten sich bis tief in die kleinsten Verzweigungen stark mit Blut gefüllt. In der Gehirnsubstanz selbst waren an keiner Stelle Blutergüsse zu finden. Bei der mikroskopischen Untersuchung zeigte sich die

[1] Birch-Hirschfeld, *Lehrbuch der pathol. Anatomie.* Leipzig 1894. 4. Aufl. Bd. II, 1. S. 260.

[2] Friedrich Schultze, Die Krankheiten der Hirnhäute und die Hydrocephalie. Nothnagel's *Handbuch der speciellen Pathologie u. Therapie.* Wien 1901. Bd. IX. Theil 3. Abth. I. S. 66.

[3] E. Ziemke, Hämatom der weichen Hirnhaut beim Milzbrand des Menschen. *Münchener med. Wochenschrift.* 1899. Nr. 19. S. 619.

[4] E. Fraenkel, Beitrag zur Lehre von den Erkrankungen des Centralnervensystems bei acuten Infectionskrankheiten. Fall IV. *Diese Zeitschrift,* 1898. Bd. XXVII. S. 315.

Arachnoidea ganz von der Gehirnoberfläche abgedrängt, die subarachnoidealen Räume prall gefüllt mit enormen Massen von extravasirtem Blut; stellenweise war auch in der Umgebung der Gefässe fibrinöszelliges Exsudat vorhanden, das die letzteren häufig wie ein breiterer oder schmälerer Zellmantel umgab. In dem Blute, sowie in dem Exsudat fanden sich sehr reichliche Milzbrandbacillen, die Gefässlumina waren ganz frei von solchen, dagegen erschienen an vielen Stellen die adventitiellen Lymphscheiden der Gefässe ganz ausgefüllt mit dichten Bacillenhaufen, so dass diese dann als ein das Gefässlumen umgebender blauer Ring erschienen. Dieselben Bilder waren auch an kleinen Gefässchen der Gehirnrinde zu beobachten, fast stets lagen die Bacillen ausserhalb des Gefässlumens, in diesem kamen solche nur ganz vereinzelt vor, so dass dieser Befund sehr wohl durch ein Einwachsen von aussen her erklärbar war. Ziemke erklärt dieses Beschränktbleiben der Milzbrandbacillen auf den subarachnoidealen Lymphraum dadurch, dass in der Nachbarschaft des Milzbrandkarbunkels im Gesicht eine ausgebreitete Verstopfung der Lymphbahnen an Gesicht und Hals dieser Seite zu Stande gekommen sei. Hierdurch sei der Abfluss der Lymphe aus der Schädelhöhle in den linksseitigen Truncus jugularis unterbrochen, es sei ein rückläufiger Lymphstrom aus dem verstopften Halsbezirk in die Schädelhöhle entstanden und mit ihm sei es zu einem retrograden Transport der Milzbrandbacillen aus dem inficirten Halsgebiet in die weiche Hirnhaut gekommen, wo dann die verschleppten Bacillen in dem Maschenwerk des Subarachnoidealraumes besonders leicht Gelegenheit zum Haften und zur weiteren Entwickelung fänden. Die entzündlichen Veränderungen an den Gefässen hält Ziemke für secundärer Natur.

Einen hiermit vollkommen im makroskopischen wie mikroskopischen Verhalten übereinstimmenden Befund konnte E. Fraenkel bei einem Arbeiter in einem Fellgeschäft erheben, der 6 Tage nach dem Auftreten einer kleinen Milzbrandpustel an der rechten Halsseite unter schweren Allgemeinerscheinungen und Verbreitung des Milzbrandödems weit über Brust und Rücken, verstorben war. Ausser der schwarzrothen blutigen Infiltration der Meningen in der ganzen Ausdehnung der Convexität fanden sich sehr zahlreiche punktförmige bis hanfkorngrosse Blutextravasate nicht nur in der Hirnrinde, sondern auch überall im weissen Marklager verstreut. Mikroskopisch zeigten sich die weichen Häute von gewaltigen Massen von gelbem Blutpigment durchsetzt, daneben waren reichliche frische Blutextravasate sowohl in den weichen Häuten, wie im Gehirn anzutreffen, sowie disseminirte kleinzellige Infiltrate. Milzbrandbacillen waren in ausserordentlich grosser Zahl vorhanden, ebenfalls aber ausschliesslich ausserhalb der Gefässlumina, hauptsächlich in den Lymphscheiden, sehr häufig von diesen in die Gefässwand einwachsend und diese fast vollständig durchsetzend. Eine Erklärung für dieses eigenthümliche Beschränktbleiben der Bacillen auf den subarachnoidealen Lymphraum ohne Betheiligung der Blutbahn versucht Fraenkel nicht zu geben; möglicher Weise kann sich ja die Infection in ähnlicher Weise vollzogen haben, wie es Ziemke für seinen Fall annimmt.[1]

[1] Anmerkung bei der Correctur: Im Anschluss an meinen Vortrag auf der Karlsbader Naturforscherversammlung hat Schmorl über einen ganz ähnlichen Fall von diffuser hämorrhagischer Infiltration der Meningen bei Milzbrand berichtet.

Auch in dem von mir beschiebenen Falle ist es, wie ich das ja bereits hervorgehoben habe, ausserordentlich auffallend, dass die Milzbrandbacillen in ausserordentlich grosser Zahl ausserhalb der Blutgefässe, in dem extravasirten Blut, in dem kleinzelligen Infiltrat und vor allem in den circumvasculären Lymphscheiden der Gefässe angetroffen wurden, während ihr Vorkommen innerhalb der Gefässlumina weder im Gehirn, noch in den Meningen mit Sicherheit nicht festgestellt werden konnte. Auch sonst im Körper gelang es nur an wenigen Stellen (Leber, Milz) vereinzelte Bacillen in Blutgefässen nachzuweisen, so dass die Möglichkeit, dass die ausserhalb der Gefässe im Gehirn und den Meningen in so reichlichem Maasse vorhandenen Milzbrandbacillen wie gewöhnlich durch Vermittelung des Blutkreislaufes in das Innere der Schädelhöhle gelangt sind, meiner Ansicht nach sehr gering, wenn nicht ausgeschlossen erscheint. Die entzündlichen Veränderungen der Gefässwände freilich, die hier in Gestalt kleinzelliger Infiltration derselben, Nekrose der musculären Elemente und gleichzeitiger Zerstörung der elastischen Fasern bis zu völliger Ruptur des Gefässes beobachtet werden konnten, scheinen ja zunächst gegen eine solche Annahme zu sprechen, da sie ja sehr häufig durch ein von innen her wirkendes deletäres Agens bedingt sind. Allein es kommt ja auch vor, dass schädliche Einwirkungen von aussen dieselben Veränderungen hervorrufen, und mit diesem Modus haben wir es hier offenbar zu thun. Es müsste doch sonderbar zugehen, wenn von innen her ihre schädliche Wirksamkeit entfaltende Milzbrandbacillen zufällig gerade nie im Gefäss selbst, sondern immer nur in seinen adventitiellen Lymphscheiden oder höchstens hier und da einmal etwas tiefer in der Adventitia angetroffen werden sollten. Dem gegenüber erscheint mir die Annahme, dass die Bacillen sich von vornherein zunächst im subarachnoidalen Lymphraume ausgebreitet und erst nachträglich die Gefässwände in Mitleidenschaft gezogen haben, weit plausibler, zumal sich hier ein Weg für die Einwanderung der Bacillen in den Subarachnoidealraum von aussen her direct hat nachweisen lassen.

So interessant diese durch die Milzbrandbacillen hervorgerufenen schweren entzündlichen Veränderungen, namentlich an den Gefässen, die die Bezeichnung der ganzen Affection als einer hämorrhagischen Leptomeningitis zweifellos berechtigt erscheinen lassen, auch an sich sind, so halte ich doch bei weitem für wichtiger und auch von allgemeinpathologischem Standpunkte aus für bedeutsamer, den eigenthümlichen Zusammenhang der Erkrankung der Meningen mit der Milzbrandinfection der Nasenhöhle.

Hier bildete den Ausgang ein Milzbrandherd der Nase. Die Milzbrandbacillen lagen ebenfalls ausschliesslich im subarachnoidealen Lymphraum. Wie die Infection der Meningen zu Stande gekommen war, ist nicht sicher festgestellt.

Wie oben genauer geschildert, liess sich feststellen, dass es innerhalb der hämorrhagischen Milzbrandherdchen in der Nasenschleimhaut zu einem Einbruch von extravasirtem Blute in die feinen perineuralen Lymphscheiden der Olfactoriusverzweigungen gekommen war, und dass gleichzeitig in diesen Blutmassen stellenweise sehr reichliche, in Schwärmen angeordnete Milzbrandbacillen anzutreffen waren. Diese blutige und bacilläre Infiltration der Olfactoriusscheiden liess sich nun weit hinauf bis in die innerhalb der Knochenbälkchen des Siebbeines gelegenen Nerven und bis zur Dura mater hin verfolgen. Andererseits beschränkt sich das Vorkommen der Bacillen innerhalb der Schädelhöhle, wie oben gezeigt, ausschliesslich auf die subarachnoidealen Lymphräume und die mit ihnen zusammenhängenden adventitiellen Lymphscheiden.

Bei der Unmöglichkeit, eine andere Quelle für die Infection der Meningen zu finden, ist nun, glaube ich, der Schluss wohl berechtigt, dass die Infection der weichen Hirnhäute mit den Milzbrandbacillen hier von der Nasenhöhle aus zu Stande gekommen ist und zwar durch Vermittelung der perineuralen Lymphscheiden der Olfactoriusverzweigungen, die, wie Axel Key und Retzius[1], später Flatau[2] durch Injectionen gezeigt haben, mit den Subarachnoidealräumen der Schädelhöhle und des Spinalcanals in continuirlichem Zusammenhang stehen. Man könnte ja nun dagegen einwenden, dass das Blut sowohl wie die Bacillen von der Schädelhöhle her in die perineuralen Lymphscheiden gelangt sein könnten; mir erscheint indess eine solche Annahme doch recht gezwungen und unwahrscheinlich, zumal mit Rücksicht darauf, dass die Bacillen und auch die Blutungen in den Scheiden um so spärlicher werden, je weiter man sich von den Milzbrandherden in der Schleimhaut entfernt. Von untergeordneter Bedeutung erscheint mir die Frage, ob das Vorkommen des Blutes innerhalb der Scheiden auf einen Durchbruch durch das feine Perineurium der Olfactoriusverzweigungen oder auf ein einfaches Weitervordringen des Blutes von den durch das Blutextravasat stark ausgedehnten Lymphspalten der Nasenscheimhaut aus zurückzuführen ist. Wie dem auch sei, von allgemeinem Interesse erscheint es mir doch, dass dieser bisher einzig dastehende Befund von Bakterien innerhalb der Lymphscheiden des Olfactorius bei einer infectiösen Erkrankung der Meningen festgelegt wird; ist doch damit bewiesen, dass diesen Lymphbahnen in der That die grosse praktische Bedeutung zukommt, die ihnen schon seit langer Zeit und von

[1] Axel Key und G. Retzius, *Studien in der Anatomie des Nervensystems u. des Bindegewebes.* Stockholm 1875/76. Bd. I. S. 217.

[2] Th. S. Flatau, Ueber den Zusammenhang der nasalen Lymphbahnen mit dem Subarachnoidealraum. *Deutsche med. Wochenschrift.* 1890. Nr. 44. S. 972.

den verschiedensten Autoren (Heubner[1], Ortmann[2], Flatau[3], Dreyfuss[4], Poirier[5] u. A.) zugeschrieben worden ist, ohne dass bisher durch histologische Befunde dieser Infectionsweg als für eine Erkrankung der Meningen thatsächlich in Frage kommend, hätte nachgewiesen werden können. So habe ich in Dreyfuss's Zusammenstellung der Casuistik bis zum Jahre 1896 eben so wenig wie in der neueren Litteratur einen Fall finden können, wo dieser Infectionsmodus durch mikroskopische Untersuchung sicher constatirt worden wäre, wenn auch der makroskopische Befund es in mehreren Fällen von eitriger Meningitis, Hirnabscess u. s. w. sehr wahrscheinlich macht, dass die Infectionserreger diesen Weg zum Gehirn genommen haben.

Es wird daher in Zukunft bei infectiösen Erkrankungen der Meningen, deren Ausgangspunkt zunächst dunkel erscheint, auf die Möglichkeit der Entstehung der Infection auf dem Wege der perineuralen Lymphscheiden des Olfactorius mehr Gewicht zu legen sein; die Untersuchung wird sich nicht bloss auf eine Eröffnung der Siebbeinhöhlen zu beschränken haben, sondern daran auch eine histologische Untersuchung der Lamina cribrosa mit den Olfactoriusverzweigungen, sowie der Nasenschleimhaut anzuschliessen sein. Durch solche genauere Untersuchungen wird möglicher Weise auch ein so dunkles Krankheitsbild wie das der epidemischen Cerebrospinalmeningitis mehr aufgehellt werden können.

Die von Ziemke in seiner Arbeit angeführte Casuistik von Hämorrhagieen innerhalb der weichen Häute und im Gehirn bei Milzbrand weist einige Lücken auf; ich lasse daher hier eine Uebersicht über die bisher in der Litteratur niedergelegten derartigen Beobachtungen folgen. Dabei verhehle ich mir nicht, dass mir die eine oder andere Mittheilung eines solchen Falles entgangen sein kann und bin mir andererseits wohl bewusst, dass wahrscheinlich durchaus nicht alle hierher gehörige Beobachtungen auch publicirt worden sind; ist doch der Befund von hämorrhagischer Infiltration der Meningen in grösserer oder geringerer Ausdehnung oder von Gehirnblutungen bei Milzbrand offenbar durchaus keine so grosse Seltenheit, als bisher angenommen wurde.

---

[1] Heubner, Artikel Gehirnhäute. Eulenburg's *Realencyklopädie*. 1895. 3. Aufl. Bd. VIII. S. 513. 514.

[2] Ortmann, Beitrag zur Localisation des Diplococcus pneumoniae. IV. Der Diplococcus pneumoniae bei eitriger Meningitis. Virchow's *Archiv*. Bd. CXX. S. 94.

[3] Flatau, a. a. O.

[4] R. Dreyfuss, *Die Krankheiten des Gehirns und seiner Adnexe im Gefolge von Naseneiterungen*. Jena 1896. S. 52.

[5] Poirier et Cunéo, Étude spéciale des lymphatiques des différentes parties du corps. Lymphatiques des fosses nasales. in Poirier et Charpy. *Traité d'anatomie humaine*. Paris 1902. T. II. p. 1298.

Ausführlich beschrieben sind folgende derartige Fälle:

1. E. Wagner, Die Intestinalmykose und ihre Beziehung zum Milzbrand. *Archiv der Heilkunde.* 1874. Bd. XV. S. 1.

Fall I. Intestinalmilzbrand. Kleine Hämorrhagieen in den weichen Häuten. Multiple kleine Blutaustritte in der grauen Rinde und in den grossen Ganglien (Corpus striatum, Thalamus opticus).

Fall IV. Haut- u. Darmmilzbrand. Diffuse blutige Infiltration der Meningen von Gross- und Kleinhirn. Kleine Blutungen in der Hirnrinde, im Fornix, am Boden des Seitenventrikels und des 3. Ventrikels.

Fall V. Haut- und Darmmilzbrand. Kleine Ecchymosen in der Pia mater des Grosshirns, besonders zwischen den Windungen.

In Fall I und IV Bacillen in den Gefässen, oft auch concentrisch um dieselben angeordnet.

2. Curschmann, Bemerkungen über das Verhalten des Centralnervensystems bei acuten Infectionskrankheiten. Beobachtung II. *Verhandlungen des V. Congresses für innere Medicin.* Wiesbaden 1886. S. 469.

Aetiologisch nicht aufgeklärter Fall von Milzbrand. Multiple, punktförmige Blutungen in der Rinde beider Grosshirnhemisphären, sparsamer in der Rinde des Kleinhirns. Blutgefässe theilweise nur wenige Milzbrandbacillen enthaltend, theilweise mit solchen vollgepfropft, weiterhin Bacillen auch in den Blutextravasaten.

3. F. Marchand, Ueber einen merkwürdigen Fall von Milzbrand bei einer Schwangeren mit tödtlicher Infection des Kindes. Virchow's *Archiv.* Bd. CIX. S. 86.

Placentare Infection des Kindes. Verstreute kleine Blutextravasate an verschiedenen Stellen des Gross- und Kleinhirns des Kindes, ein grösseres Extravasat in der Nähe des Unterhorns des l. Seitenventrikels. In den Blutgefässen mehr oder weniger reichliche Bacillen.

4. Paltauf, Zur Aetiologie der „Hadernkrankheit". *Wiener klin. Wochenschrift.* 1888. Nr. 18—20.

I. S. 408, 419. Fall von Hadernkrankheit. Diffuse hämorrhagische Infiltration der weichen Hirnhäute in ihrer ganzen Ausdehnung, besonders an der Convexität der Hemisphären. In der Extravasatschicht sehr reichliche Milzbrandbacillen; nur wenige in den Gefässen der Pia und des Gehirns.

II. S. 520. Primärer Hautmilzbrand mit secundärem Darmmilzbrand. Grosses intermeningeales Blutextravasat in der ganzen Ausdehnung der weichen Häute. Sehr reichliche Milzbrandbacillen in dem Blutextravasat; wenige in den Gefässen der Pia und des Gehirns.

5. F. Merkel, Ueber einen Fall von Gehirnmilzbrand. *Münchener medicin. Wochenschrift.* 1892. Nr. 47. S. 840.

Seinem Ausgangspunkte nach unaufgeklärter Milzbrandfall bei einem Tüncher. Zahlreiche punktförmige Blutungen in der Hirnrinde und in den grossen Ganglien, vorzugsweise in der grauen Substanz. Kleine Blutungen auch im Kleinhirn. Gefässe mit Bacillen dick vollgepfropft, Gefässwand stellenweise von solchen durchwachsen. Reichliche Bacillen im ausgetretenen Blut.

6. F. Goldschmidt, Ein Fall von Anthrax hominis. *Münchener med. Wochenschrift.* 1893. Nr. 39. S. 729.

Milzbrandödem an der rechten Halsseite. Dicker Mantel eines flächenhaften Blutergusses in den Meningen über beiden Grosshirnhemisphären. Zahlreiche kleine Blutungen im Hemisphärenmark. Massenhafte Bacillen in den Blutgefässen und den Blutextravasaten.

7. E. Fraenkel, Beitrag zur Lehre von den Erkrankungen des Centralnervensystems bei acuten Infectionskrankheiten. *Diese Zeitschrift.* 1898. Bd. XXVII. S. 815. Fall IV. Einzelheiten im Text.

8. E. Ziemke, Hämatom der weichen Hirnhaut beim Milzbrand des Menschen. *Münchener med. Wochenschrift.* 1899. Nr. 19. S. 619. — Einzelheiten im Text.

In den folgenden Fällen sind Angaben über mikroskopische Untersuchungen nicht vorhanden, oder solche beschränken sich auf den bakteriologischen Nachweis der Milzbrandbacillen im extravasirten Blute.

9. Berthold Kreissl, Zur Casuistik des Lungenmilzbrandes. *Wiener klin. Wochenschrift.* 1901. Nr. 42. S. 1027.

Inhalationsmilzbrand. Innere Meningen an der Convexität beider Stirnlappen und des linken Scheitellappens, weniger an der Basis und in den seitlichen Partieen blutig infiltrirt. Capilläre Blutungen in der grauen Substanz der grossen Ganglien und im Ependym beider Seitenventrikel. Ausgedehnte Blutextravasate im Subarachnoidealraum und starke kleinzellige Infiltration namentlich um die Gefässe. Bacillen in dem intermeningeal gelegenen Extravasat und in den perivasculären Infiltraten ziemlich reichlich.

10. F. A. Mahomed, Case of malignant anthrax (charbon) with anthracoid affection of intestins, stomach, and lungs. *Transactions of the Pathological Society of London.* 1883. Vol. XXXIV. p. 294.

Milzbrandcarbunkel im Gesicht. Kleine hämorrhagische Fleckchen in der Pia mater, besonders über der rechten Hemisphäre.

11. J. Poland, Internal anthrax; affection of stomach, intestins and lungs; extensive meningeal infiltration; cerebral and spinal hemorrhages into skin; delirium and tetanic spasms. *Transactions of the Pathological Society of London.* 1886. Vol. XXXVII. p. 550.

Infection vom Respirations- und Intestinaltractus aus. Gleichmässige blutige Infiltration der weichen Häute, besonders an der Convexität des Gehirns, am Kleinhirn und Rückenmark. Zahlreiche kleine Ecchymosen unter dem Ependym beider Seitenventrikel. Nachweis der Bacillen im Gewebe nicht gelungen.

12. R. Cl. Lucas, A fatal case of anthrax, involving the brain. *British Med. Journal.* 1893. I. p. 350.

Milzbrandcarbunkel im Nacken. Zahlreiche kleine Blutungen in der Arachnoidea, besonders über der rechten Hemisphäre. Hämorrhagischer Herd im hinteren Abschnitte des linken Linsenkerns.

13. Poelchau, Ein Fall von innerem Milzbrand. *Centralblatt für innere Medicin.* 1895. Nr. 15. S. 761.

Inhalationsmilzbrand. Hämorrhagische Veränderungen der weichen Hirnhäute an der dorsalen wie ventralen Fläche des Kleinhirns.

14. J. V. Drozda, Zwei Fälle von innerem Milzbrand bei Menschen. *Wiener klin. Wochenschrift.* 1894. Nr. 40. S. 754.

I. Wahrscheinlich Inhalationsmilzbrand. Starke Injection und feinste Blutungen in der ganzen Ausdehnung der Hirnhäute, kleine Blutaustritte in der Hirnrinde.

II. Inhalationsmilzbrand. Starke Schwellung und Hämorrhagieen der Bronchial- und Cervicaldrüsen. Diffuse blutige Infiltration der Pia mater an der Convexität über den Schläfenlappen und dem Kleinhirn. Vereinzelte kleine Hämorrhagieen im linken Linsenkern.

15. J. Krzyszkowski, Einige Bemerkungen über die pathologische Anatom des Anthrax. *Przeglad lekarski.* 1901. Nr. 41 u. 42. (Polnisch.)

Hadernkrankheit. Sehr ausgedehnte diffuse meningeale Hämorrhagie und verstreute kleine Hirnextravasate.

16. Völckers u. E. Fraenkel, Demonstration eines Milzbrandfalles. Biolog. Abtheilung des ärztl. Vereins in Hamburg. Sitzung vom 22. März u. 5. April 1898. *Münchener med. Wochenschrift.* 1898. Nr. 20. S. 645. Nr. 21. S. 685.

Milzbrandödem am Augenlid. Hochgradige serös hämorrhagische Durchtränkung der Meningen. Milzbrandbacillen in der Lymphscheide kleiner Gehirngefässe, nicht im Lumen.

17. Schmorl, Discussion zu dem Vortrag von Risel: Zur Pathologie des Milzbrandes. Verhandlungen der Deutschen Pathologischen Gesellschaft, V. Tagung zu Karlsbad. 1902.

Fall I. Näheres im Text.

Fall II. Milzbrandcarbunkel am Vorderarm. Diffuse hämorrhagische Infiltration der weichen Häute des Gehirns.

Erklärung der Abbildungen.

(Taf. V.)

Die sämmtlichen Figuren sind mit dem Zeiss'schen Zeichenapparat nach Präparaten gezeichnet, die nach Kernfärbung mit Lithioncarmin nach der Weigert'schen Methode der Bakterienfärbung behandelt sind.

Figg. 1 bis 7. Fall I. Inhalationsmilzbrand.

Fig. 1. Kleiner Milzbrandherd im linken Hauptbronchus. *h* Hämorrhagisch-kleinzellige Infiltration der Schleimhaut, dazwischen massenhafte Milzbrandbacillen (namentlich dicht unter der in der Figur nicht mit wiedergegebenen Tunica propria). *e* Bronchialepithel am Rande des Herdes, z. Th. abgestossen. *d* Schleimdrüsen der Submucosa. *g* Stark gefüllte Gefässe. *k* Bronchialknorpel. Zeiss AA. Oc. 1. Vergrösserung ca. 40.

Fig. 2. Milzbrandherd in einem kleinen Bronchus innerhalb der Lunge. *e* Grösstentheils abgestossenes und frei im Bronchiallumen liegendes Epithel. *s* Kleinzellig infiltrirte Schleimhaut. *g* Stark gefüllte Gefässe. *m* Muskelbündel. *k* Anhäufung von Kohlepigment, in der Umgebung zahlreiche Milzbrandbacillen. *a* Benachbarte Alveolen. Zeiss C. Oc. 1. Vergr. ca. 100.

Fig. 3. Theil einer Alveole mit Milzbrandbacillen, die theils frei, theils in einer Epithelzelle (*e*) eingeschlossen liegen, die zugleich Kohlepigmentkörnchen enthält. *el. F.* Elastische Fasern der Alveolarwand. Färbung der elastischen Fasern nach Weigert-Pranter. Zeiss Immersion $^{1}/_{12}$. Oc. 1. Vergr. ca. 420.

Fig. 4. Milzbrandbacillen und Kohlepigment in den Lymphspalten (*l*) eines Alveolarseptum. *a* Theil eines Alveolarlumen. *g* Stark gefüllte Gefässe. Zeiss E, Oc. 1. Vergr. ca. 270.

Fig. 5. Perivasculärer Lymphraum (*p. lr.*) einer Arterie, ausgefüllt von kohlepigment- und bacillenhaltigen Zellen und einzelnen frei liegenden Milzbrandbacillen. *Art. l.* Theil des Arterienlumens mit rothen Blutkörperchen. *m* Media. *c* benachbartes Capillargefäss. *a* Theil eines benachbarten Alveolarlumens. *e* Alveolarepithelzelle. Zeiss E. Oc. 1. Vergr. ca. 270.

Fig. 6. Perivasculärer Lymphraum (*p. lr.*) einer kleinen Arterie (*a*), vollständig ausgefüllt mit dichten Bacillenmassen. *k* Einige kohlepigmenthaltige Zellen. *c* benachbarte Capillargefässe. Zeiss C. Oc. 1. Vergr. ca. 100.

Fig. 7. Lymphthrombus (*tr.*) in einem dilatirten Lymphgefäss innerhalb der Lunge mit massenhaften Milzbrandbacillen. *e* Endothel. *a a a* Benachbarte Alveolen. Zeiss B. Oc. 1. Vergr. ca. 60.

Die Milzbrandbacillen sind auf der Figur stellenweise etwas zu breit gezeichnet.

Fig. 8. Fall II. Milzbrand der Nase und der Hirnhäute.

Fig. 8. Ast des N. olfactorius innerhalb des Siebbeines. *k* Knochen. *b* Bindegewebe. *n* Durchschnitt des Nerven. *p. ls.* Perineurale Lymphscheide, ausgefüllt von zahlreichen Milzbrandbacillen, Blut und Leukocyten. Zeiss D. Oc. 2. Vergr. ca. 220.

[Aus dem Privatlaboratorium der Herren Dr. phil. H. Rehsteiner und Dr. med. W. Spirig in St. Gallen.]

Studien über den Diphtheriebacillus.

Von

Dr. W. Spirig.

(Hierzu Taf. VI—VIII.)

I. Einleitung.

Wie der Bergsteiger, der glaubt einen jungfräulichen Gipfel auf nicht bekanntem Pfade erreicht zu haben, seine Nachfolger zu Dank verpflichtet, wenn er alle Krümmungen und Fährnisse seines Weges beschreibt, so muss auch ich in den folgenden Zeilen den Leser verschlungene Wege führen, um ihm ein Urtheil von den Etappen des Marsches zu ermöglichen.

Seitdem ich diphtherieverdächtiges Material zu untersuchen Gelegenheit habe, ist für mich, wie wohl auch für andere Fachgenossen die Unsicherheit, in der wir uns bezüglich Trennung von sogenannten echten Diphtheriebacillen und ähnlichen Stäbchen befinden, immer deutlicher geworden. Eine Hausepidemie bot den Anlass, sich dieser Unsicherheit ganz besonders bewusst zu werden, und ich habe in einer, den Lesern dieser Zeitschrift unterbreiteten Bearbeitung jenes Diphtherieherdes[1] zu beweisen versucht, dass die epidemiologische Zusammengehörigkeit von diphtherieähnlichen Bacillen für ihre Identificirung höher zu werthen sei, als dieses oder jenes vom Typus des echten Löfflerstäbchens abweichende bakteriologische Kennzeichen.

[1] Die Diphtheriebacillen einer Hausepidemie. *Diese Zeitschrift.* Bd. XXX. S. 511.

Die Bacillen wiesen in den einzelnen Erkrankungsfällen jener Epidemie alle Uebergänge vom Pseudodiphtheriebacillus der Autoren bis zum typischen Löfflerstäbchen auf und gaben dadurch ein schönes Bild der nach Ort und Zeit grossen Variabilität trotz gemeinsamer Herkunft. Nichts sprach dafür, dass die hier gefundenen Extreme der Diphtheriestäbchen auch die letzten Grenzen der in der Natur vorkommenden Variationsmöglichkeit seien.

Noch eine andere Seite in der Bakteriologie der Diphtherie reizte mein naturwissenschaftliches Denken zum Widerspruch gegen die dauernde Gültigkeit unserer derzeitigen Auffassungen. Es betrifft dies die enormen Differenzen in der Morphologie der als Diphtheriebacillen legitimirten Stäbchen. Von den bis zur Kokkenform zurückgehenden Kurzstäbchen bis zum langen Faden, vom homogenen cylindrischen Bacillus bis zur reichlich septirten Keulenform und zum verzweigten Faden, findet sich nicht nur der grössere Theil der Bakterienmorphologie wiederholt, sondern es sind hier auch Erscheinungsformen von Pilzen vertreten. Das Erzwungene und Unbefriedigende der Rubricirung all' dieser Formen unter die Bacillen liegt klar vor Augen und ist bedingt durch die Unzulänglichkeit unserer dermaligen Kenntnisse.

Von diesen beiden Punkten ist die Anstiegsroute bestimmt, auf der ich suchte, in dem verworrenen Gebiete weiter zu kommen und ich liess mich dabei von einigen einfachen Ueberlegungen leiten, die zur besseren Orientirung in Kürze vorangeschickt werden sollen.

Aus der Bearbeitung der Hausepidemie war die Variabilität des Erregers offenbar geworden. Die Verhältnisse lagen dort so, dass es mir sehr unwahrscheinlich schien, in den bekannten culturellen und morphologischen Differenzen eine allen Modalitäten gerecht werdende Trennung echter und unechter Diphtheriebacillen zu realisiren. Man muss, um sicherer trennen oder verbinden zu können, hinter die Erscheinungsformen des Erregers zurückgehen, welche er bei der klinischen Beobachtung zeigt, d. h. man muss sich zur naturwissenschaftlichen Lösung des Problems auf einen breiteren Boden stellen, als derjenige ist, welcher durch die nächsten ärztlichen Interessen am erkrankten Menschen umschrieben wird. Die Frage der Diphtherie- und Pseudodiphtheriestäbchen muss noch mehr, als sie es bisher gewesen, eine botanische werden.

Dies leitet hinüber zur systematischen Stellung des Diphtheriestäbchens. Kolbenbildung, Fadenformen und Verzweigungen gaben in den letzten Jahren Veranlassung, das Löfflerstäbchen von den Bacillen weg zu der Pilzgruppe zu versetzen, der auch der Actinomyces zugehört. Dadurch ist zwar unser Wunsch befriedigt, das Vorkommen von Ramification und Fadenbildung mit unserer Systematik in Einklang zu bringen; aber

Niemand wird in jenen seltenen Formationen eine genügende Stütze finden für die Richtigkeit der neuen Classification. Unsere Diphtheriebacillenculturen sind eben vor allem Bacillenculturen, und wenn auch unter den Actinomyceten Wuchsformen beschrieben sind, die Bacillenculturen ganz analog sich verhalten, so mangelt für die Diphtherieerreger bisher jede Cultur, welche ein reines Fadenwachsthum, eine „Sporen“bildung, kurz den typischen Entwickelungsgang einer Actinomycete uns vorführte.

Es sind also zwei Momente, die Variabilität und die systematische Stellung, welche auf eine terra incognita in der Biologie des Diphtheriebacillus hinweisen.

Ich versprach mir nun Aussichten, in dies unbekannte Gebiet zu gelangen, wenn ich für die angenommene Zutheilung des Löfflerstäbchens zu den Actinomyceten gewissermaassen die Probe auf das Exempel machte. Die vorhandenen Thatsachen für diese Zugehörigkeit schienen mir zwar ungenügend; allein sie schoben ebenso wenig die Möglichkeit bei Seite, dass durch neue Thatsachen sich dieselbe als richtig erweisen lasse. So sagte ich mir, wenn der Diphtheriebacillus eine Form einer Actinomycete ist, so muss es gelingen, auch Fadenculturen, Sporenbildung, die fehlenden Glieder der Entwickelungsreihe zu erhalten. Ich erwartete, dass sich auf Diphtherieculturen bei genügender Beobachtungszeit und bei grossem Beobachtungsmaterial analog den Culturen der Actinomyces ein Mycelstadium mit Sporenbildung nachweisen lassen müsse und dass von diesen aus ein weiterer Einblick in den Entwickelungsgang ermöglicht sei. Vor allem schwebte mir vor, Bedingungen zu finden, unter denen sich in den Diphtherieculturen ein Luftmycel analog demjenigen des Actinomyces bovis bilden würde, und es schien mir dies erreichbar, wenn eine sehr grosse Zahl von Reinculturen lange Zeit unter verschiedenen Aussenbedingungen beobachtet würden.

In dieser Absicht behielt ich jene Culturen der aus der beschriebenen Hausepidemie isolirten echten Diphtheriebacillenstämme auf, impfte sie alle 14 Tage frisch über und stellte die Röhrchen, die immer zunächst bei Brüttemperatur zum Wachsthum gebracht worden waren, bald in einen verschlossenen Kasten, bald an's Tageslicht bei Laboratoriumstemperatur. Seit dem Frühjahr 1898 sind zu den Culturen dieser Herkunft zahlreiche andere hinzugekommen, so dass ich mich nun an vielen hundert Röhrchen nach der Bildung eines Luftmycels umsehen konnte.

Ueber das zunächst erreichte Resultat giebt der folgende Abschnitt Auskunft.

II. Diphtherieculturen mit Luftmycel.

Unter den Culturen, auf denen ich ein Luftmycel zu erzielen wünschte, waren der weitaus grössere Theil Löfflerserumculturen; die Glycerinagarculturen sowie die Bouillongelatine, Kartoffel- und Eiculturen waren in Minderzahl; nachdem sie mir für den bestimmten Zweck ungeeigneter erschienen, habe ich in der späteren Zeit überhaupt nur noch Serumculturen zum Versuche verwendet.

Schon im Laufe des Spätsommers 1898 fiel mir eine Cultur (Nr. 169 der Diphtherieepidemie s. o.) auf, in welcher vereinzelte Colonieen in ihrem Centrum eine kreidige, weisse Verfärbung mit gleichzeitiger leichter Erhebung über die Oberfläche des eingetrockneten Serumnährbodens aufwiesen. Die Aehnlichkeit mit den bepuderten Sporencolonieen der Actinomyces bovis sprang in's Auge. Wiederholte Versuche, durch Abimpfungen Aufschluss über die Natur dieser weissen schimmeligen Auflagerungen zu erhalten, schlugen zunächst fehl. Aber die mikroskopischen Präparate von den mit steriler Bouillon auf der Cultur verriebenen weissen Colonieen zeigten unregelmässig geformte, theils kugelige, theils stäbchenförmige Gebilde, die gut Farbstoff aufnahmen, und dazwischen in einer sehr schwer sichtbaren Scheide unregelmässig reihenförmig angeordnete ungleichgrosse kugelige Gebilde, selten war eine solche Scheide von gleichmässig färbbarem Inhalt angefüllt, so dass ein Fadengebilde entstand. Erneute Versuche, auf Löfflerserum, überzuimpfen hatten bei den meisten Röhrchen ein negatives Resultat. nur vereinzelte liessen ein Fadenmycel entstehen, das ich nachträglich mit dem aus späterer Cultur gewonnenen und weiterhin beschriebenen identificiren muss. Ich hielt nun damals dafür, dass die weissen schimmeligen Colonieen, auch wenn sie als ein weiteres Entwickelungsstadium der Diphtheriebacillen sich herausstellten, bei der Ueberimpfung gleich wieder zur Bildung typischer Diphtheriecolonieen führen müssten. Da ich von solchen nirgends etwas entdecken konnte, die Serumröhrchen vielmehr steril blieben oder nur jene Fadenpilze aufwiesen, so fühlte ich mich als Opfer eines Irrthums und gab nach langer Arbeit die weitere Verfolgung meines Fundes, den ich mit unseren bisherigen Kenntnissen damals nicht vereinbaren konnte, als aussichtslos auf.

Zu Anfang des Jahres 1899 kam mir erneut eine Cultur mit ganz ähnlichen kreidigen, schimmelartigen Bildungen an den Colonieen unter die Hände; ich erinnerte mich der früheren Cultur und konnte meinen Argwohn nicht los werden, es möchte sich hier doch um das gesuchte natürliche Entwickelungsstadium der Diphtheriebacillen handeln. So entschloss ich mich denn „ohne Vorurtheile“ zu meiner Fragestellung an Hand dieser neuen Cultur eine Antwort zu suchen.

Die Cultur ist eine am 17. II. 1898 auf Löfflerserum angelegte Reincultur der unter Protokoll Nr. 169 b oben citirten Arbeit des Näheren nach allen Qualitäten als echte Löfflerbacillen beschriebenen Stäbchen. Sie ist eine nicht mehr genau zu bestimmende Zeit lang bei 37° gestanden, dann wurde sie mit anderen Culturen in einem verschlossenen Kasten bei Zimmertemperatur aufbewahrt. Die Taf. VI, Fig. 1 ist im März 1899 aufgenommen und zeigt wie die Cultur aussah, 1 Jahr nachdem sie angelegt worden.

Das Serum ist eingetrocknet, hebt sich in seinem unteren Drittheil von der Wand des Culturröhrchens als dünne, geschrumpfte Platte ab, liegt dieser nur mit den oberen zwei Dritteln an. Die abgehobene Partie des Serums ist mit einer Anzahl Diphtheriecolonieen bedeckt, die deutlich Rand- und erhobene Mittelpartie erkennen lassen und nur die durch Eintrocknung bedingte Gestaltveränderung zeigen. Der untere Theil des anhaftenden Serums hält nur wenige isolirte Colonieen, der grössere Theil ist durch frühere Abimpfungen in der Queraxse des Röhrchens verstrichen und jetzt eingetrocknet. Diesem Abimpfungsgebiet schliessen sich nach oben hin wiederum isolirt stehende Colonieen an, unten noch mit gut erhaltener Form, nach oben hin immer kleiner werdend.

In allen drei Regionen des Culturröhrchens zeigen eine Anzahl Colonieen weiter keine Aenderungen als diejenigen, die auf die Eintrocknung zurückgeführt werden müssen. Ebenfalls in allen drei Regionen finden sich indessen auch Colonieen, deren Centrum durch eine rein weisse, kreidige, trockene und gleichmässig wenig erhabene Scheibe gebildet ist, deren Grenzlinie mit dem Rande der Colonie concentrisch verläuft und diesen Rand deutlich frei lässt. Die Grösse des weiss verfärbten Centrums ist etwas ungleich und variirt von derjenigen eines durch sein schönes Weiss auffallenden feinen Knöpfchens bis zu derjenigen einer zwei Drittel der Colonieoberfläche einnehmenden Scheibe. Ganz selten und nur in den obersten Partieen des Röhrchens entdeckt man kreidige Colonieen, denen eine Umrandung fehlt. Sieht man näher zu, so überzeugt man sich leicht, dass auch den Colonieen, welche ohne weisse Verfärbung sind, eine Differenzirung von centraler und Randpartie fehlt.

In der Region der verstrichenen Colonieen haben die kreidigen Bildungen mehr Längsform angenommen entsprechend dem in Folge früherer Abimpfungen in querer Richtung verstrichenen Colonieen; auch hier nehmen sie die centralen Theile ein und wiederholen in ihrer Configuration die Form der äusseren Berandung der Colonie.

Nur selten und nur an einzelnen Colonieen, seien diese mit kreidigem Centrum versehen oder nicht, bemerkt man eine leichte Andeutung einer kreidigen Verfärbung auch am äusseren Rande der Colonie. Nirgends

aber — und hierauf lege ich vor allem ein grosses Gewicht — lassen sich kreidige Bildungen nachweisen ohne Zusammenhang mit Diphtheriecolonieen. Die in den obersten Partieen sichtbaren kreidigen Knötchen haben sich ebenfalls aus solchen entwickelt; man darf bei ihnen keine Umrandung erwarten, weil auch den nebenstehenden Diphtheriecolonieen der Rand fehlt. Die weissen Punkte, die an seltenen Einzelcolonieen ausserhalb ihrer Peripherie zu sehen sind (bei den Colonieen *a* und *b* der Taf. VI, Fig. 1) sind erst nach den von ihnen gemachten Abimpfungsversuchen entstanden, wie ich bestimmt versichern kann; ihr Fehlen in der Umgebung nicht abgeimpfter Colonieen dient dieser Versicherung zur Stütze.

Es ist aus dieser Beschreibung, zu deren Controle und Ergänzung der Leser die Taf. VI, Fig. 1 mit der Loupe vergleichen möge, ersichtlich, dass die kreidigen Bildungen nur im Anschluss an die Diphtheriecolonieen aufgetreten sind und dass in der ganzen Cultur alle irgend verdächtigen Zeichen einer Verunreinigung fehlen. Heute ist die Cultur, von der die Taf. VI, Fig. 1 stammt, über 4 Jahre alt; sie entspricht dem Bilde von 1899 noch immer und hat ausser einer mässigen Zunahme der Austrocknung nirgends eine Veränderuug erfahren, welche jene weissen Auflagerungen als nicht mit den Diphtheriecolonieen in Verbindung stehende Verunreinigungen erscheinen liesse.

Die Bedeutung der weissen kreidigen Bildungen an den Diphtheriecolonieen war durch die weitere Prüfung aufzuklären.

Für die mikroskopischen Präparate ist es vortheilhaft, statt die die weissen Colonieen mit Bouillon zu verreiben, wodurch nur eine geringe Ernte erzielt wird, eine Mischung von Bouillon mit Gelatine flüssig auf die Colonieen des warm gehaltenen Culturröhrchens zu bringen. Es haften an dieser Mischung mehr Bestandtheile der weissen Auflagerungen, so dass die Deckgläschen reichere Bilder liefern.

Die gefärbten Präparate, von denen Taf. VI, Fig. 2 eines darstellt, zeigen theils in Haufen, theils einzeln oder zu zwei liegend kokkenähnliche Gebilde verschiedener Grösse und mehr oder weniger runder Form, die alle Uebergänge zeigen zu kurzen dicken, hier und da am einen Ende etwas zugespitzten Bacillen. Oft liegen die kokkenartigen Gebilde wie Streptokokken in einer Reihe, aus der zwei bis drei Kugeln plötzlich fehlen, während sich die Reihe nach diesem Intervall wieder fortsetzt, so dass das Ganze den Eindruck macht, als ob sich die Kokken in einer gemeinsamen Scheide finden, die selbst nur sehr undeutlich zu sehen ist. Neben diesen Kokken- und Stäbchenformen sind spärlich fadenförmige Gebilde sichtbar, die von verschiedener Länge, gracil bald in gerader, bald in etwas gekrümmter Richtung verlaufen und meistens homogen bald mehr bald weniger intensiv gefärbt sind. Man sieht diese fädigen Gebilde

selten im Zerfall begriffen, wie zu Kokkenformen aufgelöst; andere Male steht am einen Ende eines kurzen Mycelfadens, der selbst schwach gefärbt und homogen ist, ein kugeliges stärker gefärbtes Gebilde von grösserem Durchmesser als der Faden, aber doch in ununterbrochenem Zusammenhang mit diesem.

Macht man zum Vergleich Präparate aus den grossen Colonieen der Serumcultur, die makroskopisch keine kreidige Oberfläche zeigen, so wiederholen sich hier ganz dieselben Formen, allein die Kokken und Fadenformen sind in geringer Zahl. Aber ausser diesem quantitativen Unterschied sind in den mikroskopischen Präparaten die Colonieen mit und diejenigen ohne kreidige Oberfläche nicht zu differenziren.

Die Kokken und stäbchenartigen und die fädigen Bildungen färben sich sehr schön nach Gram, ebenso nach Czaplewski mit den gewöhnlichen Anilinfarben, mit Löffler's alkalischem Methylenblau, mit Carbolfuchsin, nicht dagegen mit der Tuberkelbacillenfärbung nach Ehrlich oder Günther. Als die besten Präparate sind mir die nach Gram gefärbten vorgekommen.

Durch die mikroskopische Prüfung war die Anwesenheit eines den frischen Diphtherieculturen fremden Gebildes festgestellt; es fragte sich, wie dasselbe in Culturen auf neuen Nährböden sich verhalte. Da ich die Vorstellung hatte, es müssten aus den mycelhaltigen Colonieen bei ihren Ueberimpfungen sich gleich wieder die Diphtheriebacillen entwickeln, so benutzte ich vor allem Löfflerserum. Das Impfmaterial wurde wie bei den Deckglaspräparaten mittels verflüssigter Gelatine verrieben und dann übertragen. Am 16. II. 1899 wurden nun von den mycelhaltigen Colonieen, aus denen auch die mikroskopischen Präparate stammten, eine grössere Anzahl Serumröhrchen geimpft und in den Brütschrank bei 37° gestellt. Die Cultur mit den kreidigen Auflagerungen auf den Colonieen war damals gerade 1 Jahr alt.

In den ersten Tagen zeigt sich keinerlei makroskopisches Wachsthum. Erst nach einigen Tagen gewahrt man bei seltenen Röhrchen am oberen Ende des Nährbodens ganz feine kleine uncharakteristische pünktchenförmige Colonieen, die wenig erhaben sind und keine Differencirung zwischen Rand- und Centralpartie erkennen lassen. Das Condenswasser ist oben klar und setzt nur an der Glaskuppe etwas feinflockiges Depôt ab.

Untersucht man mikroskopisch im hängenden Tropfen, so erscheinen lange Fäden, ohne sichere Verzweigungen und ohne Eigenbewegung. In den Fäden liegen unregelmässig, nach der Längsrichtung des Fadens gelagert, stärker lichtbrechende und dunklere Körper, die die Breite des Fadens einnehmen. An den Enden sind viele Fäden aufgelöst in mehr

oder weniger gleichmässig lange Bacillen, die sich vom Faden abzutrennen und dann für sich zu leben scheinen. Weder Fäden noch diese Bacillen sind beweglich. Manchmal erscheinen im Gesichtsfeld auch isolirte runde Gebilde, welche den in den Fäden sichtbaren Körnern conform aussehen. Anderweitige Formationen finden sich keine. Diese Verhältnisse sind ganz dieselben, ob die Präparate aus den feinen Knötchencolonieen oder dem Condenswasser angelegt werden.

In gefärbten Präparaten sieht man zunächst ein wirr durch einander liegendes Fadenmycel. Die Fäden haben theils homogenen Inhalt, theils ist dieser in verschieden lange Gebilde zerfallen, die dieselbe Richtung wie der Faden inne halten, nach Grösse und Form aber verschieden langen Bacillen gleichsehen. Andere Male zerfällt der Fadeninhalt in mehr kokkenartige Gebilde. Zwischen die Fäden sind an verschiedenen Stellen sporenartige, stark sich färbende, scharf contourirte runde Gebilde von wechselnder Grösse eingestreut. Sie liegen meist frei, andere Male aber auch mitten in einem Fadengebilde. Vereinzelte der Fäden sind dünn und schraubenartig gewunden, so dass sie Spirulineenformen vertreten. Von den kürzeren Bacillenformen haben einzelne mit ihrer cylinderischen Form und ihrer mittelständigen Lücke deutliche Aehnlichkeit mit Diphtheriebacillen.

Unter den geimpften Culturröhrchen giebt es auch solche, die makroskopisch von der beschriebenen Cultur different sind. Bei ihnen erscheinen ebenfalls erst nach einigen Tagen an der Culturoberfläche mehr flache, fast kreisrunde Colonieen, deren Mitte etwas fester gefügt erscheint als der Rand, ohne dass zwischen beiden Antheilen eine Niveaudifferenz festzustellen wäre, wie sie die typische Diphtheriecultur darbietet. Mikroskopisch aber bieten diese Colonieen sowohl im ungefärbten wie im gefärbten Präparate durchaus eine Wiederholung der aus den früheren Culturen erhaltenen Bilder.

Trotz des differenten Aussehens der Oberflächencolonieen besteht mikroskopisch eine völlige Uebereinstimmung zwischen ihnen.

Es ist nöthig, immer eine grössere Anzahl von Ueberimpfungen zu machen, da der grössere Antheil zu keinem weiteren Wachsthum zu führen scheint.

Da die mikroskopische Prüfung mycelloser Colonieen der Ursprungscultur eine Uebereinstimmung mit den kreidigen Colonieen zeigte, so wurde zuerst am 3. III. 1899 auch an Ueberimpfungen von mycelfreien Colonieen nachgeprüft. Es ist gelungen, auch aus den nicht kreidigen Colonieen vereinzelte Culturröhrchen zu bekommen, die in annähernd kreisrunden flachen Colonieen ein mikroskopisches Verhalten zeigten,

welches dem eben beschriebenen der Mycelcolonieen nach allen Seiten conform war.

Dagegen ist meine Vorstellung, es müssten sich, wenn überhaupt Colonieen auf den Ueberimpfungen der Ursprungscultur zu bekommen wären, vor allem Diphtheriecolonieen einstellen, gründlich getäuscht worden, denn in keiner einzigen Cultur der zahlreichen Ueberimpfungen konnte eine Diphtheriecolonie weder makroskopisch noch mikroskopisch wieder erkannt werden. Es ist dies um so überraschender, weil dieselbe Cultur in einem früheren Alter in mehrfachen Ueberimpfungen stets Reinculturen des echten Löfflerstäbchens geliefert hatte.

Das Ergebniss dieser Ueberimpfungen ist, dass sich aus den kreidigen Auflagerungen ein mycelbildender Fadenpilz gewinnen lässt, welcher nach seinem Bau und seinen Zerfallsproducten sehr überein zu stimmen scheint mit dem in den mikroskopischen Präparaten aus derselben Quelle erhaltenen Fadengebilde. Durch diese mikroskopische Uebereinstimmung sind die in den Ueberimpfungen erhaltenen Gebilde gut mit denjenigen der kreidigen Colonieen verbunden. Es ist auch nicht einzusehen, weshalb in den geimpften Culturröhrchen immer nur diese eine Fadenpilzform sich hätte einstellen sollen, wenn sie nicht wäre übertragen worden. Dass nicht alle geimpften Röhrchen angingen, ist leicht verständlich und weist nicht auf eine blosse Verunreinigung hin, die sich in die Culturen mit positivem Impfresultat eingeschlichen hätte.

Da wir aus dem ganzen Aussehen der Diphtheriecultur mit den kreidigen Auflagerungen eine Verunreinigung unwahrscheinlich fanden und sich hier die Ueberimpfungsresultate mit den direct erhobenen mikroskopischen Bildern aus den Mycelcolonieen eng verbinden, so musste es von grossem Werthe erscheinen den gefundenen Fadenpilz — der sich vorläufig als eine Fortsetzung der Diphtheriebacillenform darstellte — nach seinen biologischen Verhältnissen kennen zu lernen.

Hierüber soll der folgende Abschnitt Kenntniss geben.

III. Biologie des gefundenen Fadenpilzes.

Das Ausgangsmaterial zu den folgenden Erhebungen lieferten zwei aus kreidigen Colonieen am 16. II. 1899 gewonnene, ferner eine aus einer makroskopisch mycelfreien Colonie gewonnene Cultur vom 3. III. 1899, endlich erneut aus der Ursprungscultur im Herbst 1899 dargestellte Fadenpilzculturen.

a) Culturelles Verhalten.

1. Bouillonculturen, bei 38° gehalten, trüben sich am ersten Tag diffus, ohne Verfärbung; am zweiten Tag nimmt die Trübung dadurch

ab, dass den Wänden nach Sedimentirung eintritt; am dritten Tag ist nur an der Kuppe des Culturröhrchens ein weisslichgelbes, bald wenig schleimiges, bald mehr sandiges Depôt sichtbar, während die überstehende Bouillon vollkommen klar und ohne Häutchenbildung sich darstellt.

2. Agarstichcultur. Nach 24 Stunden ist um den Stichcanal schleierartiges feines Wachsthum bemerkbar; an der Oberfläche in kleinem Umkreis des Einstichs ein schleierartiger, mattglänzender Belag, nirgends Knötchenbildung. In den nächsten Tagen bleibt das Wachsthum im Ganzen gering, das Aussehen der Cultur ändert sehr wenig; von der Oberfläche wird etwa $^1/_3$ überwachsen; dabei erhalten sich die Grenzen scharf, die Erhebung ist eine sehr geringe, wie im Stichcanal fehlen auch an der Oberfläche Knötchenbildungen; es besteht eine grosse Aehnlichkeit dieses Oberflächenwachsthums mit dem von echten Diphtheriebacillen.

3. Glycerinagar schief. Die Culturen wurden in das Condenswasser geimpft und dieses dann über die Nährbodenoberfläche gegossen. Am ersten Tage ist das Condenswasser leicht diffus getrübt; auf der Oberfläche des Nährbodens liegen zerstreut ganz feine, tröpfchenförmige, homogene, wenig erhabene Colonieen, nur selten sind zwischen diese feinen Knötchen grössere, in die Fläche gewachsene Colonieen eingestreut. Diese sind wenig, nur im Centrum etwas mehr erhaben, annähernd kreisrund, scharf, bogenförmig berandet, haben matte graue Farbe, chagrinirte Oberfläche und erreichen einen Durchmesser bis 3 mm. Es zeigen sich alle Uebergänge von den homogenen feinen Knötchen bis zu diesen grösseren Colonieen; letztere können in manchen Culturen fehlen. In den nächsten Tagen hellt sich das Condenswasser auf, behält seinen feinen, nicht fadenziehenden Bodensatz; die Colonieen werden um weniges grösser, sind in der Nähe des Condenswassers immer feiner, kleiner, dichter gestellt als weiter oben; sie confluiren nicht.

4. Glycerinagarstrich. Schon nach 24 Stunden ist längs des Impfstriches ziemlich kräftiges Wachsthum in Form discret stehender, in ihrer Grösse wechselnder transparenter, wenig erhabener Knötchen; keine Confluenz. Je dichter die Colonieen stehen, um so kleiner bleiben die einzelnen; die zerstreuteren sind etwas grösser, haben aber nie über 2 bis 3 mm Durchmesser; der dünne Rand ist transparent, das erhabenere Centrum dunkler.

5. Zuckeragarstich. Das Verhalten ist ganz dasselbe wie bei Agar ohne Zuckerzusatz; es tritt nie Gasbildung ein.

6. Zuckeragar schief. Nach Impfung in das Condenswasser Uebergiessen der Culturoberfläche mit letzterem. Das Verhalten der Culturen entspricht ganz demjenigen der schiefen Glycerinagarculturen; vielleicht ist hier das Wachsthum ein etwas zarteres.

7. Löfflerserum; angelegt wie die vorigen. Am ersten Tage sind nirgends Zeichen von Wachsthum sichtbar. Erst am dritten Tage erscheinen feine, wenig erhabene, homogene, scharf begrenzte Knötchen über den Nährboden zerstreut, im Ganzen wenig zahlreich. Die Form der einzelnen Colonieen kann etwas variiren; statt des einfachen Knötchens können sich Colonieen mehr in die Fläche ausdehnen und concentrische Wachsthumsringe zeigen. Manche dieser flacheren grösseren Colonieen haben ein erhabenes Centrum, bei anderen ist die Mitte nicht erhöht gegenüber der Peripherie. Es kommt so ein ziemlich wechselvolles Bild der Colonie zu Stande, so dass nur Ueberimpfungen und mikroskopische Prüfung den Verdacht auf verschiedene Keime beseitigt.

Am Condenswasser tritt nach der anfänglichen Trübung durch Sedimentirung Aufhellung ein.

8. Löfflerserumstrich. Nach 24 Stunden liegen bereits längs des Impfstrichs vereinzelte feine, wenig erhabene Knötchen, ohne spätere Tendenz, zu confluiren.

9. Gelatinestich bei Zimmertemperatur. In den ersten 24 Stunden entsteht um den Stichcanal ein feiner, schleierartiger Belag, während die Oberfläche noch ganz frei ist. Erst am 3. bis 4. Tage ist das Wachsthum im Stich und an der Oberflache so reichlich, dass einzelne feine Knötchen mit der Lupe zu unterscheiden sind. Ihre Farbe ist grau, mattglänzend, transparent; ihre Begrenzung unregelmassig. An der Oberfläche ist das Culturwachsthum zunächst dem Einstich gleichmässig homogen; einzelne Culturen treiben vom Rand der Oberflächencultur aus unregelmässig zugespitzte, verästelte Zweige gegen die Wände des Röhrchens hin. Eine Verflüssigung des Nährbodens findet nie statt.

10. Gelatinestrich. Nach 24 Stunden sind längs des Impfstriches feine transparente, mattglänzende, wenig erhabene Knötchen zu sehen, die alle für sich erhalten bleiben, nicht confluiren. Die weitere Grössenzunahme der Colonieen ist nie bedeutend, ihre homogene Beschaffenheit, die keinen Structurunterschied zwischen Rand und Mitte gestattet, sowie Transparenz und matter Glanz bleiben erhalten. Nie zeigt sich Einwachsen in die Gelatine oder Verflüssigung derselben.

11. Peptonmilchzuckerlösung. Nach etwa eintägiger leichter diffuser Trübung senkt sich ein sandiges Depôt längs der Röhrchenwand nach der Kuppe und bildet hier ein feines, nicht schleimiges Sediment. Die überstehende Flüssigkeit bleibt von da ab völlig klar; trägt kein Oberflächenhäutchen. Das Depôt ist bedeutend spärlicher und feiner als in der gewöhnlichen Bouillon; nie tritt Gasbildung ein.

12. Urin, ohne Eiweiss, bleibt nach der Impfung stets ganz klar, ohne Häutchenbildung, ohne Gährung. Ein Depôt für sich ist nicht zu

constatiren, es geht auf im Phosphatniederschlag; nur Ueberimpfungen und mikroskopische Prüfung weisen ein reichliches Wachsthum des Fadenpilzes in dem eiweissfreien Substrate nach.

13. Kartoffelculturen. Die frischen Kartoffelscheiben wurden durch Uebergiessen mit $^1/_{10}$ Nn.NaOH alkalisirt.

Nach 24 Stunden, ja nach 6 Tagen noch keine makroskopisch sichtbare Veränderung auf der Culturoberfläche. Solches tritt überhaupt nicht ein und es gelingt auch nicht eine Culturhaut abzuheben; um das spärliche Wachsthum zu constatiren, ist man auf den mikroskopischen Nachweis angewiesen.

14. Eiculturen. Auf geronnenen Eiereiweiss sind erst etwa am sechsten Tage feine Knötchen mit der Lupe sichtbar. Sie haben scharfe Begrenzung, fliessen nicht zusammen, erheben sich wenig über die Oberfläche und haben in der ersten Zeit keine vom Nährboden differente Farbe. Ihr Grössenwachsthum ist auch in der Folge kein nennenswerthes. Neben diesen Knötchencolonieen dehnen sich andere mehr in die Fläche aus, behalten aber ovale oder kreisrunde Form und scharfe Umrandung, bekommen ein bald vertieftes, bald mehr erhabenes Centrum.

Auf geronnenem Eigelb sind die Colonieen schwerer zu erkennen; die flacheren scheinen ganz zu fehlen; im Uebrigen sind die Verhältnisse wie auf der Eiweissplatte.

Dasselbe lässt sich sagen von mit Amylum vermischten Eiweissplatten.

Keiner der Einährböden wird je eingeschmolzen; dagegen färben sich oft die Colonieen nach verschieden langer Zeit gelb bis ziegelroth; diese Farbe bleibt auf die Colonieen beschränkt.

15. Milchculturen zeigen weder Coagulation noch Säuerung, keinerlei Verfärbung. Nur die mikroskopische Prüfung lässt die geimpften Milchröhrchen von den nicht geimpften Controlröhrchen unterscheiden.

Anaërobe Culturen.

Sie wurden nach der von Tavel geübten Methode angelegt; es werden die geimpften Röhrchen umgekehrt in eine Pyrogallollösung, die mit Paraffin überschichtet ist, gesteckt, und dann die im Röhrchen noch vorhandene Luft durch eingeleiteten Wasserstoff verdrängt.

Gelatinestichculturen gehen sehr gut an. Die Colonieen wachsen langsam in Form rundlicher, nach Grösse etwas verschiedener Knötchen längs des Impfstiches, als feiner zusammenhängender Belag von sehr geringer Ausdehnung an der Oberfläche. Im Stich selbst ist das Wachsthum nicht geringer als in den aëroben Culturen, dagegen wohl an der Oberfläche.

Zuckeragarstichculturen zeigen ein feines Stichcanalwachsthum von geringerer Ausdehnung als die Gelatineculturen und weit weniger schön. Die Oberflächenausbreitung bleibt stets gering. Ein nennenswerther Unterschied gegenüber den aëroben Culturen ist nicht zu constatiren.

Agarstichculturen sind anaërob nicht angegangen; Agar ohne Glycerin oder Zuckerzusatz ist überhaupt ein unserem Pilze wenig bekömmlicher Nährboden.

Von den gewonnenen Mycelculturen wurden viele aufbewahrt, damit sich auf ihnen ein Luftmycel bilde, ähnlich demjenigen der Diphtheriecultur, von der wir ausgingen. Bisher haben nur Serumculturen solche Colonieen mit Lufthyphen aufgewiesen. Taf. VI, Fig. 3 giebt eine Serumcultur wieder, bei der ein Theil der Oberflächencolonieen dieselben weissen kreidigen centralen Auflagerungen zeigt, wie sie uns die Diphtheriecultur lieferte.

b) Morphologie.

Es ist am zweckmässigsten für diesen Theil der Beschreibung, den Entwickelungsphasen des Pilzes nachzugehen. Als Ausgangspunkt wählen wir das kugelige kokkenähnliche Gebilde, wie es die älteren Eiweissculturen liefern, und von dem Taf. VII, Fig. 11 ein Beispiel darstellt.

Man kann in Gelatine, die mit Bouillon verschieden stark verdünnt ist, im hängenden Tropfen bei gewöhnlicher Temperatur direct beobachten oder aber von den auf Nährböden gebrachten und bei 37° gehaltenen Aussaaten in regelmässigen Zeitintervallen Trockenpräparate machen. Die Wachsthumsverhältnisse sind nach einer grossen Zahl von Präparaten und Zeichnungen folgende.

Das kugelige, kokkenähnliche Gebilde, dessen Oberfläche ohne Differenzirung und dessen Conturen einfach sind, ist farblos und unbeweglich. Je mehr das Nährsubstrat flüssig ist und je mehr sich die Temperatur derjenigen des Körpers nähert, um so früher stellen sich die ersten Formveränderungen an der Kugel ein. Diese bestehen zunächst in einer Aufquellung, die sich durch ein gleichmässiges Grösserwerden zu erkennen giebt; dann tritt bei manchen eine mehr elliptische Gestaltung ein, während andere ihre Kugelform behalten. Der nächste Schritt ist, dass an einer Stelle der Peripherie ein kugeliger oder eiförmiger Auswuchs sich bildet, so dass man eine sprossende Hefezelle vor sich zu haben glaubt. Dabei ist ein Aufreissen der äusseren Membran nirgends sichtbar, das Protoplasma der Kugel setzt sich direct in die Ausstülpung hinein fort. Letztere erscheint am Uebergangspunkt in den Keimkörper oft verschmälert, eingeschnürt, andere Male ist die Ansatzstelle gleich dick wie der periphere Antheil. Während nun im Weiteren die Ausstülpung bald mehr als

cylindrisches Gebilde, bald mehr als spitze Pyramide oder als fadenförmiger Fortsatz in der Länge wächst, nimmt der Mutterkörper elliptische Gestalt an, verschmälert sich zusehends, bis er nur noch wenig voluminöser erscheint als jener, und noch später sich weder durch Form noch durch sein Volumen am homogen ausgewachsenen Mycelfaden zu erkennen giebt.

Andere Bilder erhält man, wenn der Mutterkörper zwei Fortsätze treibt. Diese liegen dann diametral gegenüber, wachsen bald gleichförmig, bald der eine intensiver als der andere, auch wohl indem sie nach und nach von der ursprünglich eingeschlagenen Richtung in ungleichem Sinne abweichen. Der Mutterkörper liegt als compacteres rundes Gebilde in der Mitte zwischen beiden Fortsätzen, verdünnt sich mit zunehmendem Wachsthum der Ausläufer, so dass er bald weder durch sein Volumen noch durch compactere Fügung des Protoplasmas sich abhebt. Auch bei zweipoligem Auswachsen des Mutterkörpers ist anfänglich durch nichts die Keimstelle kenntlich; es zeigt sich nie eine Oeffnung der Membran, vielmehr setzt sich auch hier der protoplasmatische Inhalt der Ursprungskugel direct in den Fortsatz hinein fort und schliesst dessen Ende bald spitz, bald abgerundet, auch wohl einmal scharfkantig ab.

Mehr als zwei Fortsätze konnten an keiner keimenden Kugel beobachtet werden.

Während diese Auskeimungsphasen leicht an Culturen auf Gelatine und Agar zu verfolgen sind, wo noch (s. Taf. VI, Figg. 4 u. 5) 4 bis 8 Tage nach der Aussaat erste Stadien beobachtet werden können, verlaufen dieselben sehr rasch in Bouillon bei Körpertemperatur. Schon am Ende des ersten Tages sind alle Kugelformen so zu sagen durch Stäbchen ersetzt. Die Kugel erfährt eine Streckung durch gleichmässiges Auswachsen an zwei entgegengesetzten Polen, eine Einschnürung oder eine Differenzirung von Keimkörper und Fortsatz ist dabei nicht bemerkbar; es handelt sich mehr um eine Dehnung des Keimkörpers in eine vorherrschende Richtung. Hat das Gebilde eine Länge erreicht, die 2 bis 4 mal dessen Dicke beträgt, so bildet sich in dessen Mitte eine Lücke im Protoplasma, die beiden Enden stellen sich in einen stumpfen Winkel zu einander und erfahren später eine vollständige Trennung an jener Stelle, wo zuerst die Protoplasmalücke sich zeigte. Es ist diese Theilung ganz der Bacillentheilung gleichzusetzen. Aber nicht alle ausgekeimten Kugeln führen zu diesem Vorgang, viele wachsen in der Ursprungsrichtung der Keimung weiter und entwickeln sich zu einem homogenen Faden, dessen Länge von einem Kurzstäbchen ab alle Grade aufweisen kann, bis zu einem Mycelfaden, der sich über mehrere Gesichtsfelder ohne Unterbrechung verfolgen lässt.

Dieser Mycelfaden stellt offenbar die höchste Bildungsphase des Keimlings dar. Er ist in seiner schönsten Entwickelung (s. Taf. VI, Fig. 6)

homogen geradlinig, lässt die Mutterzelle, aus der er entstanden, nicht mehr erkennen, schliesst nach ganz allmählicher Verjüngung an beiden Enden bald stumpf, bald zugespitzt ab, so dass das Protoplasma bis dahin den Schlauch füllt. Neben diesen dicken, langen, homogenen und geradlinigen finden sich gleichzeitig weniger üppige Fadenformen; sie sind kürzer, schmächtiger, laufen rasch in eine dünne Spitze aus, gehen von dem geradlinigen Verlaufe ab und beschreiben zahlreiche Windungen, oft von schraubenförmigem Typus, so dass lockenartige Bildungen und Spirillen entstehen. Bei all diesen Formationen lässt sich in der Fadenhülle nirgends eine Septirung erkennen, derart, dass das Protoplasma durch eine von der Schlauchhülle aus quer zur Hauptaxe gehende Wand abgetheilt wäre. So weit ferner die sehr zahlreichen Beobachtungen reichen, die ich an frischen und an gefärbten Präparaten aus differenten Nährböden verschiedensten Alters anstellte, habe ich mich von der Anwesenheit sicherer Verzweigungen, sei es am Ende der Fäden, sei es längs ihres Verlaufes, nicht überzeugen können. Das dichte Mycelgeflecht, welches man aus etwas älteren Culturen bekommt, ist demnach nicht durch Zweigbildungen entstanden, sondern setzt sich aus einzelnen selbständigen Fäden zusammen, die aus einer Mehrzahl von Keimkörpern durch gleichartige Sprossung hervorgingen. Die zweigartigen Anlagerungenvon Fäden an einander sind keine wirklichen Verzweigungen (Beispiel Taf. VII, Fig. 8 rechts am Rande), da es nicht gelingt, von einer directen Verbindung des Protoplasmas eines Fadens mit dem der Pseudoramification zweifellos sich zu überzeugen. Diejenigen Vorgänge, welche nur echte Verzweigung darstellen, sind nicht an den langen Mycelfäden beobachtet, sondern bei den bacillenartigen Bildungen, die später beschrieben werden sollen.

Es erreichen nicht alle in das Nährsubstrat ausgesäten Kugelformen dieses durch den langen homogenen Mycelfaden dargestellte höchste Entwickelungsstadium. Jene Formen, die zu Bacillenformen auswachsen, können in dieser Wuchsform verharren und sich durch Theilung vermehren, wie ich bereits angegeben. Von den durch Sprossung auskeimenden Kugeln erreichen aber auch nicht alle den Fadentypus. Man begegnet einer Anzahl Kugeln mit anschliessender Ausstülpung, wo diese Ausstülpung sich vom Mutterkörper abschnürt und als neues kugeliges Gebilde für sich weiter wächst. So kann ein kugelförmiger Mutterkörper durch seine Sprossung Tochterkugeln hervorbringen, die wiederum durch denselben Vorgang Kugelgebilde erzeugen oder zu Fäden auswachsen. Es geschieht diese Vermehrung indessen, soweit ich mich zu orientiren vermag, nur unter ungünstigen Lebensverhältnissen und nie in einem Maasse, dass etwa, wie bei der Kokkentheilung, eine enorme Vermehrung in kurzer Zeit zu constatiren wäre, ganz abgesehen davon, dass der Vorgang in

keiner Weise der Kokkentheilung entspricht. Worauf es in letzter Linie ankommt, ob eine Kugel später zum Faden auswachse, oder aber nur Bacillenformen oder durch Sprossung wieder kugelige Tochterzellen erzeuge, ist ein für mich noch ungelöstes Problem; es spielt dabei einmal der Nährboden, dann aber auch eine im Keimkörper schlummernde Tendenz, so oder anders auszuwachsen, eine Rolle. Nur so ist es erklärlich, dass einmal in der gleichen Cultur die verschiedenen Formen gleichzeitig anzutreffen sind, auf der anderen Seite jedoch die eine und andere Wuchsform in einem bestimmten Nährsubstrat vorwiegend erscheint.

Der ausgewachsene Mycelfaden erhält sich nicht lange unverändert. Schon in wenig Tage alten Culturen begegnet man den ersten Stadien des Zerfalls. Der vorher homogene protoplasmatische Inhalt zeigt da und dort, zunächst nur vereinzelt, eine scharflinige Unterbrechung in querer Richtung. Man überzeugt sich leicht davon, dass die Trennung nur das Protoplasma betrifft, denn die äussere Fadenhülle setzt sich über die Lücke hinweg, deutlich sichtbar und ohne Unterbruch von einem Fadentheil auf den anderen fort. Die Lücke ist auch nicht durch Bildung einer Querwand, die von der äusseren Fadenhülle hereinwächst, entstanden, denn sie zeigt sich eben völlig leer und nie ist ein Gebilde sichtbar analog der äusseren Fadenhülle. Diese leeren Stellen werden nun immer zahlreicher, liegen regellos bald einander sehr nahe, bald weiter von einander entfernt. Sie grenzen sich gegen das Protoplasma scharf, aber in oft unregelmässigen Begrenzungslinien ab, so dass der protoplasmatische Inhalt des Fadens zerstückelt und zerklüftet erscheint zu unregelmässigen Fragmenten, die bald wie Kokken, bald wie kurze Bacillen, bald wie kurze Fäden aussehen, und durch die gemeinsame äussere Hülle einen Zusammenhang mit einander behalten. Der Protoplasmazerfall führt beinahe in jedem anderen Faden zu einem verschiedenen Bilde; hier herrschen längere Fadenstücke, dort kürzere, würfelförmige Abtheilungen, in einem anderen wiederum die kugeligen, groben, wieder in einem anderen die feinsten kugeligen Formen vor, so dass das Ganze ein Gemisch so verschiedener Gestaltungen ist, wie man in Reinculturen sie kaum für möglich hält. Zerfällt nun diese äussere Hülle, so werden alle diese protoplasmatischen Körper frei und können, in frischen Nährboden gebracht, wie ihre Mutterzellen in der verschiedensten Weise wieder neu auswachsen (s. Taf. VII, Figg. 9 u. 10).

Da, wo der Keimkörper schon nach kurzem Wachsthum sich theilt, geht die Zellmembran nach Verschluss an der Theilungsstelle mit den getheilten Stücken, denn es lässt sich bei dieser Wachsthumsform nie ein leerer Hüllenrand nachweisen. Bei den alten langen Fäden aber, deren Protoplasma sich zu ungleich grossen Körnern concentrirt hat, ist das

Verhältniss dieser Körner zur Zellmembran derart, dass letztere nie aufgebraucht würde, um die wenigen Protoplasmakugeln zu umhüllen. Man trifft deshalb in solchen Präparaten zahlreiche lange Stücke vollkommen leerer Fadenhüllen, aber nirgends da, wo noch Kugeln in der Hülle liegen, etwa eine von der letzteren ausgehende Umschliessung durch Querwandbildung. Es ist deshalb höchst wahrscheinlich, dass die freigewordene Protoplasmakugel ihre Hülle sich später selbst producirt.

Bei allen Präparaten verschiedensten Alters und aus den verschiedenen Nährböden gewonnen, sind Bildungen, welche zum Unterschiede des bisher beschriebenen Vermehrungsvorganges der Fragmentation, sich als Segmentationsproducte erwiesen hätten, nie vorgekommen. Insbesondere habe ich nirgends Andeutungen einer von der Zellmembran ausgehenden Abschnürung kugeliger Protoplasmaabschnitte nach Art von Sporen finden können, selbst nicht in Präparaten, die aus alten Culturen stammten, welche eine durch Lufthyphen erzeugte kreidige Oberfläche besassen (Fig. 3). Ich muss hiernach das Vorkommen einer Sporenbildung durch Segmentation bei unserem Fadenpilze als durch die Beobachtung nicht erwiesen ansehen.

Recapituliren wir den beschriebenen Entwicklungsgang unseres Fadenpilzes, wie er sich an Hand der Zeichnungen und Präparate ergiebt, so sehen wir aus einem kugeligen Keimkörper entweder durch rasche Streckung eine Stäbchenform hervorwachsen, die sich durch Theilung vermehrt oder weiter zum Fadengebilde entwickelt, oder den Keimkörper nach Art einer Hefe sprossen und dadurch eine neue Kugel, ein Stäbchen oder den Mycelfaden bilden. Der ausgebildete Mycelfaden zerfällt durch Fragmentation in kleine Faden-, Kugel-, Schraubenstücke und giebt so zur Bildung neuer Keimkörper Anlass. Eine echte Verzweigung ist am Mycelfaden nicht zu beobachten und es ist auch eine Bildung von Sporen durch Segmentation nicht erwiesen.

Während diese Entwickelungsvorgänge in dieser oder jener Variation auf jedem Nährboden zu beobachten sind, so besitzt doch jeder Nährboden einen besonderen Einfluss auf die Formgestaltung des Pilzes. Es sei darum hier das Wesentliche über diesen Einfluss beigefügt.

Die Serumcultur lässt am besten die Mycelformen, das dicht verflochtene Fadennetz entstehen, wie dies die Fig. 6 zeigt. In späteren Stadien zerfällt dieses zu kurzen, dicken, gekrümmten Bacillenformen und Kugeln verschiedener Dimension. Auf Serum kommen auch die schönsten Schraubenformen vor.

Glycerinagarculturen verhalten sich fast genau gleich den Serumculturen hinsichtlich des mikroskopischen Bildes.

Sind die Bouillonculturen noch ganz jung, so weisen sie nur einzeln oder zu zweien stehende cylindrische Stäbchen auf, die mit Diphtherie-

bacillen darin Aehnlichkeit haben, dass sie sich zu zwei oder mehreren nebenreihen, auch wohl sich zu zwei in Winkelstellung begeben. Mit zunehmendem Alter der Cultur wird die Fadenform vorherrschend, jedoch nie in so ausgesprochenem Maasse, dass es zu dicht verflochtenen Mycelbildungen käme, wie in der Serumcultur.

Auf Gelatineplatten oberflächlich geimpft, entstehen central dicht gefügte, am Rande lockere Colonieen, aus geradlinigen starren Fäden bestehend, denen besonders am Rande kürzere Bacillenformen und nach und nach kurze bis kugelige Gebilde beigemischt sind. Ein dicht verflochtenes Mycelnetz wie in Serumculturen entsteht nie, vielmehr scheinen die Fadentheile einer raschen Fragmentation anheimzufallen und die kugeligen Formen häufig wieder nur kugelige Gebilde hervorzubringen, ohne immer wieder zu langen Fäden auszuwachsen.

Kartoffeln sind entschieden ein sehr ungenügendes Nährsubstrat für das Gedeihen unseres Pilzes, auch wenn sie alkalisirt werden. Die mikroskopischen Bilder geben stets eine sehr geringe Wachsthumsintensität zu erkennen; so gehen die Fadenbildungen nach der Länge in sehr bescheidenem Maasse an. Weitaus die häufigste Wuchsform ist das kurze schlanke Stäbchen von etwas variirender Länge; seltener als in anderen Nährböden sind Kokkenformen. Die Angabe in meiner ersten Mittheilung[1] von einer häufigen Astbildung beruht auf einem Irrthum, der dadurch veranlasst war, dass sich eine zu unserem Fadenpilz nicht gehörige Streptothrix in die Kartoffelculturen eingeschlichen hatte. Da sich der Irrthum erst nach und nach aufgeklärt hat, so möchte ich bei dieser Gelegenheit jene irrthümliche Angabe corrigirt haben. Auf den Kartoffelculturen bildet sich auch im späteren Alter, wenn sie ganz eingetrocknet sind, kein Luftmycel.

Ein sehr wechselvolles mikroskopisches Bild erhält man von Eiweissculturen. Bald nach der Einsaat ergeben die Klatschpräparate eine gut entwickelte Mycelbildung mit mehr oder weniger weit gediehenen Fragmentationserscheinungen. Es können die Fadenbildungen noch in ganz alten Eiculturen den vorherrschenden Theil des Bildes ausmachen. In anderen Culturen aber verfällt das erstgebildete Mycel einer so regelmässigen Fragmentation zu kugeligen Bildungen, dass man erst glaubt, eine Verunreinigung durch grobe Kokken vor sich zu haben (s. Taf. VII, Fig. 11). Hier schliesst das Fehlen von Theilungserscheinungen, das Vorkommen von Sprossung, sowie die Ueberimpfung auf Bouillon, die Bacillenformen entstehen lässt (s. Taf. VIII, Fig. 12), welche sich später zu typischen Fäden entwickeln, die Zweifel über die Reinheit der Cultur aus. Diese Kugelformen bilden in alten Eiweissculturen die weitaus überwiegende

[1] Siehe *Centralblatt für Bakteriologie.* Bd. XXVI. S. 540.

Erscheinungsform des Pilzes, unter der nur ab und zu ein Fadengebilde oder ein Kurzstäbchen auf die Entstehung aus dem Fadenmycel zurückweist.

Die Culturen bieten aber noch eine zweite Form, die das Interesse erweckt und auf welche ich im nächsten Abschnitt näher zu sprechen kommen werde. Bei einer Anzahl von Eiweissculturen, welche den Zerfall der Faden zu den Kokkenformen bereits durchgemacht, tritt ein Auskeimen der feinen kugeligen Formen zu Kurzstäbchen ein, wie sie die Fig. 13, Taf. VIII darstellt. Diese Kurzstäbchen haben in ihrer ganzen Gestaltung eine vollkommene Aehnlichkeit mit Diphtherideen. Sie entstehen aber nicht in jeder Eiweissplatte, und ich bin nicht im Stande, ihre Bildung auf jeder Eiweissplatte zu erzwingen. Die Begründung, warum ich sie trotzdem in den Formenkreis unseres Pilzes einzureihen geneigt bin, soll im folgenden Abschnitt im Zusammenhang gegeben werden.

c) Uebrige biologische Verhältnisse.

Das gute Fortkommen des Pilzes auf der Gelatine spricht dafür, dass er sich nicht nur bei den der Körpertemperatur nahen Wärmegraden vermehre. Die untere Temperaturgrenze, bei der noch Wachsthum eintritt, ist nicht festgestellt, indessen sind mir alle im Verlaufe der langen Untersuchungsreihen gemachten und bei der üblichen Zimmertemperatur belassenen Culturen angegangen. Fördernd sind aber zweifellos Wärmegrade, welche sich der Körpertemperatur nähern.

Das Bedürfniss von Sauerstoff zum Wachsthum ist kein absolutes, denn es sind auf Gelatine und Zuckeragar die Impfungen auch bei O-Abschluss angegangen. Nur die Stichculturen auf gewöhnlichem Agar schlugen fehl, während die aërob gehaltenen Agarculturen wuchsen. Im Ganzen gedeiht also der Pilz besser bei O-Zutritt als bei Abschluss von O, denn sein Wachsthum auf dem ihm wenig zusagenden Agarnährboden bleibt bei mangelndem O völlig aus.

Nach Analogie ähnlich gebauter Pilze ist anzunehmen, dass sich die reinen Mycelformen desselben weniger widerstandsfähig erweisen, als die sog. „Sporen"stadien. Alle Versuche, möglichst reines Sporenmaterial aus Luftmycel zu bekommen, schlugen fehl, da letzteres nur äusserst spärlich, in einer zu vergleichenden Versuchen ganz ungenügenden Menge zu erhalten ist. Es wurden deshalb zu den Resistenzprüfungen verwendet ein Mal 24 Stunden alte Bouillonculturen und andererseits 6 Monate alte Culturen, die mikroskopisch vorwiegend aus runden Fragmentationsproducten bestanden, die man, wie mir scheint, mit den sogen. Sporen der Luftfäden identificiren kann. Aus den wiederholten Prüfungen ergab sich nun, dass eine Erwärmung der Culturen auf 56° während 5 Minuten dieselben noch nicht abtödtet, wohl aber eine solche auf 60° bei gleicher

Dauer. Eine Differenz zwischen den jungen Culturen und den alten war nicht feststellbar. Es liegt mir jedoch ferne, damit endgültig zu entscheiden, dass „Sporen" und junge Vegetationsformen gleich resistent seien; es wird dies erst möglich sein, wenn es gelingt, „Sporen"material rein zu gewinnen aus einem bisher noch nicht bekannten Nährboden, der Lufthyphen in grosser Menge entstehen lässt.

Unter den chemischen Leistungen des Pilzes ist die Bildung geringer Säuremengen zu erwähnen. Die geimpften Bouilllonröhrchen von 5 ^{ccm} Inhalt zeigen nach 3 bis 4 Tagen einen Säuregrad von 0·2 ^{ccm} $^1/_{10}$ n. KaOH, gegenüber 0·1 ^{ccm} der Controlröhrchen. In ca. 8 Tage alten Bouillonculturen, ebenso in nur eintägigen fehlt die Säure.

24 Stunden alte Bouillonculturen liefern ohne Nitritzusatz keine Indolreaction; diese tritt bei Nitritzusatz zudem erst beim Erwärmen auf 80° ein.

Der Pilz ist auch im Stande, Farbstoffe zu produciren. An den Colonieen der Diphtheriebacillencultur, welche das kreidige Luftmycel besitzen, beobachtet man, wenn die Colonieen von ihrer unteren Fläche her und auf dunklem Grunde betrachtet werden, eine intensive Gelbfärbung der in den Nährboden hineinwachsenden centralen Partie. Diese Gelbfärbung zeigt sich nur an Colonieen, die den weissen Flaum des Luftmycels an der Oberfläche haben.

Auf den Serumculturen producirt nur vereinzelt diese oder jene Flächencolonie spärlichen gelben Farbstoff. Am ausgesprochensten ist von allen Nährböden die Verfärbung der Colonieen auf geronnenem Hühnereiweiss. Hier kommt es fast constant zur Bildung eines leicht gelblichen Tones der Colonieen, der vereinzelt dunkler bis braunroth werden kann. Es sind dies alles Farbstoffe, die bereits auch an Diphtheriebacillenculturen von verschiedenen Autoren beschrieben wurden, in vermehrtem Maasse aber bei Streptotricheen vorkommen. Eine Verfärbung der Nährsubstrate selber durch Diffusion konnte ich nirgends beobachten. Der Farbstoff bleibt stets beschränkt auf die Stellen, die bewachsen sind.

Der Pilz hat nach meinen bisherigen Erfahrungen keine pathogenen Eigenschaften. Zwei Kaninchen zeigten nach Injection von 2 ^{ccm} einer 19 Tage alten sehr gut wachsenden Bouilloncultur ins Peritoneum keinerlei Krankheitserscheinungen, und 7 Wochen nach der Impfung, als das eine Kaninchen getödtet wurde, fand sich beim besten Ernährungszustand keinerlei Veränderung. Auch nach intravenöser Injection einer 14 Tage alten kräftig wachsenden Bouilloncultur ergeben sich keine Krankheitszeichen, und das Thier zeigt bei der Tödtung 18 Tage nach der Injection an den inneren Organen weder pathologische Veränderungen noch durch Cultur nachweisbare Anzeichen einer bakteriellen Infection.

Meerschweinchen weisen weder nach intraperitonealer noch nach subcutaner Injection von Bouillonculturen verschiedenen Alters Krankheitszeichen auf bei mehrmonatlicher Beobachtung. Ein intraperitoneal geimpftes Meerschweinchen geht vier Monate nach der Impfung ein; aber an einer infectiösen Darmentzündung, der gleichzeitig sieben andere Thiere des Stalles erlagen. Von der injicirten Pilzcultur ist nichts mehr zu finden.

Auch toxische Substanzen bildet der Fadenpilz nicht; denn durch Macé-Kerzen filtrirte Bouillonculturen erzeugen an Meerschweinchen keinerlei Krankheitserscheinungen.

Ganz junge weibliche Meerschweinchen, denen von den Pilzculturen mit der Platinöse in die Vagina gebracht wird, zeigen local keinerlei Reaction. Die Thiere gehen nach einem Monat zusammen mit anderen an einem infectiösen Darmkatarrh ein, ohne dass es zu entzündlichen Veränderungen an der Vagina gekommen wäre.

Ich habe endlich mich selbst zum Versuchsobject gemacht und mehrfach frische Bouillonculturen in meinen Hals eingerieben; es stellten sich aber nie Zeichen einer Entzündung ein. Um die Oberflächenschutzorgane zu umgehen, liess ich mir am Vorderarm die Epidermis wie zum Zwecke einer Thiersch'schen Transplantation wegnehmen und rieb dann in die Wundfläche in reichlicher Menge von Bouillonculturen des Pilzes ein. Auch hier stellten sich keine entzündlichen Erscheinungen ein.

Alle meine Versuche — sie sind allerdings beschränkt —, den Pilz in der Aussenwelt nachzuweisen, haben bisher fehlgeschlagen, wahrscheinlich weil die gemachten Versuche zu den erheblichen Schwierigkeiten in einem Missverhältniss stehen. Ich habe zunächst die der Luft unseres Laboratoriums ausgesetzten Gelatineplatten in mehrfachen Reihen nach dem Pilz durchsucht. In einem Hause, in welchem ich nach einander Diphtheriefälle als Arzt zu behandeln hatte, vermochte ich durch mehrere, an verschiedenen Räumen aufgestellte Platten dem Fadenpilz auch nicht auf die Spur zu kommen.

Endlich habe ich im September 1899 unter verdankenswerther Hülfe des Herrn Dr. Weiss dortselbst in dem rheinthalischen Dorfe Grabs, in welchem seit Monaten eine Diphtherieepidemie herrschte, die die Schliessung der dortigen Schulen erforderte, Plattenuntersuchungen in der Absicht gemacht, dem Pilze zu begegnen.

Es waren Platten aufgestellt: auf dem Ofen im Wartezimmer, am Telephonkasten im Sprechzimmer des Arztes, im Schlafzimmer einer genesenen kleinen Patientin und im Dachstuhl des gleichen, neuerbauten Hauses; im Schlafzimmer eines noch kranken Kindes, sowie im Vorraum mit Küche und in der Wohnstube ein und desselben alten Bauernhauses;

endlich in der Krankenstube, in deren Vorraum und im Gästezimmer einer Dorfwirthschaft, in der ebenfalls noch ein Kind krank zu Bette lag.

Ich bin wohl in dieser und jener Platte ähnlichen Fadenpilzen, wie dem unserigen begegnet; die genauere Prüfung derselben giebt mir aber keine Berechtigung, einen derselben mit unserem Pilze zu identificiren. Die Frage nach dem Vorkommen unseres Pilzes in der Aussenwelt ist daher noch eine offene.

Nachdem wir die morphologischen, culturellen und übrigen biologischen Verhältnisse unseres Pilzes beschrieben, sind die Momente gegeben, seine systematische Stellung und Identificirung zu erörtern.

d) Systematische Stellung.

Die culturellen und morphologischen Charaktere unseres Pilzes weisen ihn in die Nähe der Streptotricheen. Verlangt man für die letzteren als Klassenzeichen die Astbildung und gesteht nur eine Vermehrung durch Fragmentirung und durch Segmentation zu, so weicht freilich unser Pilz nicht unwesentlich von diesen Classencharakteren ab. Denn sehe ich von den im folgenden Abschnitt zu beschreibenden Knospenbildungen ab, so ist mir eine zweifellose Astbildung unseres Fadenpilzes nirgends begegnet. Ich habe auch vergebens mich bemüht, eine Segmentation nachzuweisen; in den drei Jahren, in denen ich diese Studien betreibe, habe ich nur Vorgänge am Mycel gesehen, welche der Fragmentation entsprechen. Andererseits muss ich daran festhalten, dass die Kugelformen durch Sprossung wieder Kugelformen, die Stäbchenformen durch Theilung wieder Stäbchen zu erzeugen im Stande sind. Der Satz Kruse's in Flügge's Mikroorganismen, „dass eine Vervielfältigung der „Kokken“, „Bacillen“ und „Spirillen“ als solcher nicht stattfinde“, gilt also für die „Kokken“ und „Bacillen“ unseres Organismus nicht.

Nun reiht aber Kruse selbst den Actinomyces Israeli unter die Streptotricheen ein, trotzdem von Israel des Bestimmtesten hervorgehoben wird, es finde eine Vermehrung der Kurzstäbchen als solcher statt. Aber auch mit der Astbildung ist es bei der Israel'schen Actinomycete nicht ganz so bestellt, wie es der Classencharakter der Streptotricheen verlangt. Israel sagt von den Fadenformen der anaëroben Agarculturen (Fig. 3, Taf. III), sie seien anscheinend dichotomisch; in den Eiculturen (Figg. 4 u. 5, Taf. IV) findet er ebenso wie in den Drusen aus dem Impftumor des Kaninchens (Fig. 2, Taf. VIII) dichotomische Fäden. Durchprüft man jedoch diese Figuren mit der Lupe, so kann man sich von unzweideutiger Verästelung nicht überzeugen. Ich lege auf diese Verhältnisse deshalb Gewicht, weil ich auch lange an eine Verästelung unserer Pilzfäden glaubte,

besonders im Hinblick auf Bilder, wie sie z. B. die Fig. 10, Taf. VII rechts aussen am Rande wiedergiebt. Ich habe mich aber immer davon überzeugen können, dass nur An- oder Ueberlagerungen jene Verzweigungen vortäuschen und eine directe Fortsetzung des Protoplasmas eines Stammes in einen Zweig nicht festzustellen ist.

Lässt man trotz dieser Einwände den Israel'schen Actinomyces bei den Streptotricheen eingereiht, so müsste auch unser Pilz in der Nähe seinen Platz finden. Die Streptothrix Israeli hat in morphologischer Hinsicht sehr viel Aehnlichkeit mit unserem Pilz; so decken sich die Photogramme Israel's von den reinen Stäbchenformen, sowie diejenigen, welche die Fragmentation an den Fäden darstellen, fast ganz mit unseren (Fig. 9 bezw. Figg. 7 u. 8, Taf. VII), und es sind mir in hier nicht reproducirten Präparaten Bilder begegnet, die der Tafel V der Israel'schen Publication hätten als Originale dienen können. Was unserem Pilz in seinen Stäbchenformen fehlt, sind die den Diphtheriebacillen so ähnlichen Keulenformen des Israel'schen Actinomyces; dazu kommen als Unterscheidungsmerkmale das culturell differente Verhalten, das bessere Gedeihen bei Luftabschluss und die Pathogenität.

Steht demnach unser Fadenpilz der Streptothrix Israeli nahe, so ist doch eine Identificirung mit derselben ausgeschlossen. Aus gleichen Gründen deckt sich unser Pilz nicht mit dem nahestehenden von Aschoff, Levi, Bruns und Anderen beschriebenen Actinomycespilz.

Die Streptotrix cuniculi (Schmorl) kann, obwohl auch ihr Verzweigungen fehlen, wegen des anaëroben Wachsthums und der Pathogenität mit unserem Pilze nicht identisch sein.

Die anderen bekannten Streptotricheen differiren vor allem durch die Verzweigung ihres Mycels, von anderen Abweichungen nicht zu reden, so dass ich sie nicht alle gesondert von unserem Pilze zu differenziren brauche.

Nach den mir zugänglichen Angaben in der Litteratur muss ich deshalb den Fadenpilz als nicht bekanntes Gebilde auffassen.

IV. Ist der beschriebene Fadenpilz eine Entwickelungsphase des Diphtheriebacillus?

Wir haben in der Einleitung der morphologischen Verhältnisse des Diphtheriebacillus erwähnt, welche die Existenz eines Mycelstadiums vermuthen lassen. Im zweiten Abschnitt haben wir Reinculturen von Diphtheriebacillen beschrieben, welche ein Luftmycel aufweisen, das nach dem ganzen Aussehen und seiner räumlichen und zeitlichen Beziehungen zu den einzelnen Colonieen wohl das Gesuchte sein könnte. Indessen

darf über dieser erfreulichen Uebereinstimmung unserer Deduction mit den Ergebnissen der beschriebenen Culturen nicht die andere Möglichkeit vergessen werden, dass eine Verunreinigung der Diphtherieculturen mit einer Streptothrix vorliegen könnte, die erst dann gedeiht und ihr Luftmycel aufbaut, wenn die Diphtheriebacillen abgestorben sind und ihr den benöthigten Nährboden liefern. Dieses fremde Wesen in der Cultur ist der böse Geist der ganzen Untersuchungsreihe; ihn gilt es in erster Linie zu bannen.

Zwei Wege stehen offen, eine Verunreinigung auszuschliessen:

Der erste geht aus von der gefundenen Fadenpilzform; er soll diese in eine Wuchsform überleiten, welche dem Diphtheriebacillus mit allen seinen classischen Merkmalen entspricht und dieser soll durch erneute Bildung von Mycelformen gleichen Charakters wie die Ausgangsform den Entwickelungskreis schliessen.

Der zweite Weg ist mehr ein Ausweg, passend für den Fall, dass der erste nicht in allen Theilen gangbar sein sollte. Er geht von der Diphtheriecultur aus und sucht durch den wiederholten Nachweis der Mycelform in den Diphtherieculturen verschiedenster Herkunft, diese Mycelform als eine regelmässig mit einem Entwickelungsstadium der Diphtheriecolonie eintretende Wuchsform vorzuführen. Gelingt diese Ueberführung regelmässig, erweist sich der Fadenpilz zudem nicht als etwa sonstwie bekanntes Gebilde, so muss er mit dem Diphtheriebacillus organisch verknüpft sein.

Man sieht, dass eigentlich nur der erste Weg ans Ziel führt, und deshalb haben wir ihn auch zuerst eingeschlagen.

Die üblichen Nährböden haben nun immer nur vorübergehend eine Erscheinungsform zu Tage gefördert, welche mit dem Diphtheriebacillus einige Aehnlichkeit hatte; es war aber nicht möglich, diese Form in ihnen zur alleinigen Wuchsform werden zu lassen, so dass man hätte von Reinculturen diphtherieähnlicher Stäbchen sprechen können.

Ich versuchte deshalb der Natur dadurch näher zu kommen, dass ich unseren Pilz auf denjenigen Nährboden brachte, auf welchem unter den natürlichen Verhältnissen die Diphtheriestäbchen gut gedeihen. Es wurden Rachen- und Gaumenmandeln von Kindern, welche ich unmittelbar vorher operativ entfernt hatte, in körperwarmer physiologischer Kochsalzlösung möglichst gut ausgewaschen, dann in einer Petrischale, die am Boden reine physiologische Kochsalzlösung enthielt, um die rasche Austrocknung zu vermeiden, nach erfolgter Impfung mit dem Fadenmycel im Brütschrank exponirt. Aber auf keinem dieser natürlichen Nährböden vermochte ich eine Entwickelung diphtherieähnlicher Gebilde zu erzielen,

es sei denn, dass, wie die nicht geimpften Controlstücke der Tonsillen zeigten, bereits solche von vornherein dagewesen wären.

Ebenso negativ war das Resultat beim Versuche, durch Einreiben von Bouillonculturen in meinen Hals ein Wachsthum im Bacillentypus zu bekommen. Ich vermochte in den Platten an den der Impfung folgenden Tagen keine diphtherieähnlichen Stäbchen nachzuweisen. In den früher erwähnten Versuchen an meinem Vorderarm, an dessen oberen Theile die Epidermis wie zur Transplantation entfernt war, wuchsen die eingeriebenen Mycelfäden als solche weiter, eine diphtherieähnliche Form fand sich nicht vor.

So blieb denn noch übrig zu versuchen, ob nicht in Collodialsäckchen verschlossene Pilze im Meerschweinchenperitoneum zu Bacillen auswachsen.

Zwei Meerschweinchen bekamen mit gut wachsenden Fadenpilzen geimpfte Collodialsäckchen ins Peritoneum eingelegt; bei dem einen wurde das Säckchen nach zwei, bei dem anderen nach vier Tagen wieder entfernt. Die im Collodialsäckchen vorhandenen Fadenpilze erfuhren aber keine Veränderung ihrer Wachsthumsform nach dem Typus der diphtherieähnlichen Stäbchen hin.

So schienen denn die Aussichten, vom Fadenpilz aus Stäbchenculturen vom Diphtherietypus zu bekommen, verzweifelt gering, bis mir der Zufall einen Weg wies.

Impft man Eiereiweissplatten mit frischen Bouillonculturen, die vornehmlich Stäbchen enthalten oder mit den Fäden von Serumculturen, so entwickeln sich an den geimpften Stellen theils knötchenförmige, theils mehr flächenhaft gestaltete Colonieen, welche mikroskopisch je nach dem Alter aus den typischen Fadenformen oder aber aus den Fadenfragmenten und Kugelformen bestehen. Diese Formen erhalten sich nun in denjenigen Eiereiweissplatten unverändert, welche einer langsamen Austrocknung anheimfallen, so dass man sie noch in $1^1/_2$ Jahre alten ganz eingetrockneten Culturen nachweisen kann. Anders verhalten sich aber eine Anzahl ebensolcher Eiereiweissplatten, wenn man eine Austrocknung vermeidet und dafür sorgt, dass die Culturoberfläche stets feucht bleibt. Unter diesen Bedingungen nun sieht man die „Kokken"-Formen zu Bacillen auswachsen.

Man bekommt die beste Einsicht in diese Wachsthumsverhältnisse, wenn man Klatschpräparate anlegt, wenn man also ein sterilisirtes Deckgläschen mit steriler Pincette auf die Eiweissoberfläche leicht aufpresst und ohne Verschiebung wieder abhebt. Der weitaus grösste Theil der Colonieen zeigt sich so als aus kugeligen Formen zusammengesetzt, wie die Taf. VII, Fig. 11 sie darstellt; ab und zu liegt noch ein Fadengebilde vor, hier und da auch ein leeres Schlauchstück; aber der Grosstheil aller Gebilde sind Kugeln verschiedener Grösse. Wenn nun diese meistens

ihre runde Form intact behalten, so giebt es in den Präparaten von Culturen, deren Alter von 8 bis 30 Tagen schwanken kann, Herde, in denen die Kugelformen durch erneute Auskeimung kurze Stäbchen bilden, mit einem Aussehen, das ganz der kurzen Form von Diphtheriebacillen gleichkommt.

Die Colonieen, welche Stäbchenform aufweisen, sind sehr selten nur aus dieser Wuchsform aufgebaut, vielmehr liegen die Stäbchen mitten unter Colonieen, die zum grösseren Theil sich aus den Kugelformen zusammensetzen; besonders solchen, bei denen die Kugelformen sehr klein geworden sind. Es ist mir nie gelungen, mittels Lupe oder Mikroskop in den Eiweissplatten Colonieen in ihrer Form als reine Bacillencolonieen zu erkennen, so dass sie sich schon vor der Prüfung mittels gefärbtem Deckglaspräparate hätten von den theils flacheren, theils knötchenförmigen Colonieen der verimpften Mycelfäden unterscheiden lassen. Damit stimmt auch der Befund an den zahlreichen Klatschpräparaten überein. Diese sind meistens nach Gram gefärbt worden, da sie so die besten Bilder geben.

Man sieht an ihnen zunächst die einzelnen Colonieen als intensiv blaugefärbte Kleckse, zwischen denen das Condenswasser mehr oder weniger mit Farbe gesättigt ist, je nach seinem Gehalt an Bacillen- oder Kugelformen. Die centrale Parthie der Colonieen ist oft so intensiv gefärbt, dass eine Differencirung nicht möglich ist; peripherwärts löst sich nun aber die Colonie auf in direct oder regellos zu Haufen stehende Kugeln verschiedenen Calibers, manchmal auch zu Fäden. Da wo die Kugelformen durch Sprossung und Abtrennung an einzelnen Theilen der Colonie immer kleiner geworden sind, begegnet man neuen Auskeimungserscheinungen dieser feinsten Kügelchen, so dass zugespitzte, in die Länge gezogene Kugeln sich vorfinden, welche den Uebergang vermitteln zu Bacillenformen. Diese Bacillenformen wiederholen im Kleinen jene Auskeimungserscheinungen hier, wie ich sie im dritten Abschnitt für die Bildung der Mycelfäden aus den Kugelformen beschrieben, bleiben nun aber im Längenwachsthum frühzeitig stehen, so dass die Tendenz zur Fadenbildung vollkommen fehlt und ganz das Bild einer Bacillencolonie entsteht.

Fig. 18, Taf. VIII giebt eine solche Stelle von reinem Bacillenwachsthum wieder; man erkennt daran auf den ersten Blick die Charaktere von Diphtheriebacillen in der zugespitzten, hier und da endkolbigen Form, in der Mittellücke und in der Anordnung durch Nebenreihung und Gruppenbildung. An anderen Stellen als der reproducirten sind die Bacillen gröber, plumper und dicker, enthalten Körnchen und zeigen ausgesprochenere Septirung als diejenige, welche durch nur eine Lücke angedeutet ist. In allen diesen Bildern, auch in jenen, welche anscheinend nur aus Bacillen be-

stehen, kann man sich der Reihe nach die verschiedenen Phasen der Auskeimung vom einfachen kleinen Kügelchen bis zum langgestreckten, kolbigen und septirten Bacillus zusammenstellen. Es erscheint hierdurch die einheitliche Entstehung sowohl der Bacillenformen, als auch der Faden- und Kokkenformen durch Keimung der kugeligen Gebilde sehr naheliegend, soweit das mikroskopische Bild allein hierüber Aufschluss zu geben vermag.

Ob dem nun wirklich so sei und ob nicht die Bacillen vielmehr ein zufälliges Verunreinigungsprodukt des Eiweissnährbodens seien, kann nur eine weitere Untersuchung klarlegen.

Legt man Platten an, so bekommt man auf ihnen zweierlei Colonieen zu Gesicht; einmal die scharf begrenzten, annähernd homogenen Colonieen von hellgelbem Ton, wie sie dem Fadenmycel entsprechen, daneben die grösseren, gröber gebildeten, mehr gekörnten, dunkleren und unregelmässiger umrandeten Herde der Bacillen, die mehr als die vorigen einen centralen dichteren Kern besitzen. Anderweitige Beimengungen sind in den sehr zahlreichen Platten aus verschiedensten Partieen der Eiweissnährböden angelegt, nie zu isoliren gewesen, so dass eine gröbere Verunreinigung der Eiereiweissplatten, auf denen Mycel und Bacillen gewachsen, jedenfalls nicht vorlag.

Die nähere Prüfung der beiden Colonieenformen hat für die ersteren ein Verhalten ergeben, das nach allen morphologischen und culturellen Eigenschaften hin demjenigen des oben beschriebenen Mycelpilzes entsprach.

Die Zellen der Bacillencolonieen aber behielten in den Ueberimpfungen die Charaktere von Bacillen. Morphologisch kurze, zarte, in der Mitte meist getheilte Stäbchen, am einen Ende oft verdickt, andere Male an beiden eher zugespitzt, in Gruppen oder in Reihen geordnet, nach Gram gut färbbar, gaben sie nach Neisser keine Körnchenfärbung und entsprachen so dem Bilde von Pseudodiphtheriebacillen. In Gelatine wachsen sie in geringer Intensität; sie tüben zuerst die Bouillon und bilden nach Aufhellung einen mässigen, mehr schleimigen als gekörnten Bodensatz, erzeugen nur sehr geringe Aciditätsgrade; auf Serum geben sie der Colonie eine mehr flachere Form, die Centrum- und Randpartie doch auseinander hält, auf Glycerinagar sind die Colonieen zart und fein, entsprechen eher dem echten Diphtheriebacillus als der fleischig üppig wachsenden Form der Pseudobacillen. In Mengen von 2 Procent des Körpergewichts Meerschweinchen injicirt, erzeugen sie keine Krankheitssymptome.

Die Bacillencolonieen enthalten nach diesen Charakteren also einen Organismus, den wir unter die Pseudodiphtheriestäbchen einreihen müssen.

Damit erscheint nun auf den ersten Blick und nach unserer allgemein gebräuchlichen Trennung verschiedener Organismen nur die eine Deutung möglich, dass in den Eiereiweissplatten, welche neben den Mycelfäden bezw. deren Kugelformen auch Bacillen aufwies, eben neben dem Fadenpilz auch Pseudodiphtheriebacillen als eine der Cultur fremde Wuchsform — als Verunreinigung — der Reincultur vorhanden seien und beide Organismen sind nur durch den technischen Fehler einer Verunreinigung der Cultur mit einander in Beziehung gerathen.

Ist nun dies wirklich die einzig mögliche Interpretation vorstehender Befunde?

Ich glaube, nein. Erinnert man sich daran, dass das Ausgangsmaterial, welches die Mycelfäden lieferte, Culturen bildeten von einem Diphtheriebacillus, der von dem hier auftretenden Bacillus nur in den beiden Eigenschaften, die Neisserfärbung zu geben und pathogen zu sein, abweicht, so ist eine Verbindung unseres Stäbchens aus den Eiweissplatten mit dem Fadenpilz nicht als unmöglich hinzusetzen. Es ist ferner an Hand der Bilder aus den Eiweissplatten gewonnener Klatschpräparate ganz wohl verständlich, dass die feinsten Körnchen durch Auskeimung Bacillen vom Typus der gefundenen produciren können, denn diese stufenweise Entwickelung ist dort leicht zu verfolgen. Diese Annahme, dass die Kugelformen nach ihrer Auskeimung bei der Bacillenform stehen bleiben können und nicht unter allen Umständen und nur wieder zu Mycelfäden auswachsen müssen, ist auch nicht ohne Analogie, denn die von Israel und Wolff reproducirten Photogramme illustriren denselben Vorgang bei ihrer Actinomyces, und andere Autoren haben denselben wiederholt auch bestätigt.

Wenn ich also dafür halte, dass die Isolirung mittels Platten, die in dem Eiweissnährboden die Anwesenheit zweier Organismen, des Mycelfadens und des diphtherieähnlichen Stäbchens nachgewiesen, nicht darthue, dass die beiden mit einander nichts Weiteres als denselben Fundort gemein haben, so ist doch ein eventueller Zusammenhang erst noch nachzuweisen. Geht wirklich die Bacillenform aus der Kugelform unseres Fadenpilzes hervor, so muss es gelingen, von ihr aus in lückenloser Continuität wiederum zur Mycelform, von der die Eiweissculturen angelegt wurden, zurück zu gelangen und so den kreisförmigen Entwickelungsgang zu schliessen. Mit anderen Worten, wir haben von den gefundenen Bacillen ausgehend ein Mycelstadium zu finden, welches dem im vorigen Abschnitt beschriebenen aus Diphtherieculturen hervorgegangenen entspricht.

Seit Herbst 1899 sind nun fortlaufend von den Bacillen Ueberimpfungen gemacht worden, ohne dass sich in einer der aufbewahrten Culturen eine mit Mycel bedeckte Colonie gezeigt hätte; das mikroskopische

Resultat scheint also negativ zu sein. Trotzdem möchte ich auf Grund meiner bisherigen Erfahrung die Möglichkeit eines positiven Ausfalles noch nicht ausschliessen. Die Zahl der geimpften Culturen erscheint mir zu gering, um eine endgültige Antwort geben zu können. Es ist nicht zu vergessen, dass auch in den Culturen echter Diphtheriebacillen das Auftreten mycelhaltiger Colonieen nicht in jeder Cultur zu erzwingen ist, dass wir vielmehr vorerst noch auf den Zufall angewiesen sind, solche Colonieen zu bekommen und dass wir diesem um so eher begegnen, je zahlreicher die gemachten Culturen sind und unter je verschiedeneren Bedingungen wir sie halten.

Die mikroskopische Untersuchung bietet mehr des Interessanten. Während in den frühesten Culturen vom Herbst 1899 zunächst alle Verhältnisse nach der Seite der Morphologie denjenigen der Diphtheriebacillen entsprechen, ändern sie sich mit der zunehmenden Zahl der Ueberimpfungen und also besonders auch mit der zeitlichen Entfernung von den ersten Culturen. Die morphologische Aenderung besteht in der Hauptsache darin, dass in den mikroskopischen Präparaten die Stäbchenformen mit mittelständiger Lücke und kolbiger Endanschwellung immer mehr an Zahl zurücktreten und dass um so mehr die Kugelform hervortritt, gleichzeitig mit einer kurzen Bacillenform, die nichts mehr von Lücke und Endanschwellung zu erkennen giebt, sondern ein gleichmässig dickes, graciles Kurzstäbchen darstellt. Der ganze Charakter des mikroskopischen Bildes ist so geändert, dass man nicht mehr glaubt, eine Bacillencultur vom Typus der Diphtherideen vor sich zu haben. Man könnte auch an der Reinheit der Beobachtung dieser morphologischen Aenderungen zweifeln, wenn sie sich nicht immer auf eine Mehrzahl gleicher Culturen bezöge, die sich gegenseitig zur Controle dienten, und alle stets dieselben Verhältnisse darboten.

Aber diese Formveränderungen sind auch verständlich, wenn man die Präparate einlässlich studirt. Während in den ersten Culturen die Bacillenformen weitaus vorherrschend sind, welche ihr Protoplasma in der ganzen Länge des Stäbchens gleichmässig vertheilt haben, und die Stäbchen mit segmentirtem Protoplasma die Minderzahl bilden, treten allmählich Formen auf, bei denen sich das Protoplasma zu kugeligen Formationen an einem oder an beiden Stäbchenenden concentrirt. Der Raum zwischen diesen Protoplasmakugeln erscheint leer und nur die Zellmembran hält die endständigen kugeligen Gebilde in Verbindung miteinander. Löst sich nun auch dieses Band, so werden die Protoplasmakugeln frei. Diese freien Kugeln stellen in den Präparaten nach und nach einen immer vorwiegenderen Antheil der färbbaren Gebilde dar; ihre Grösse schwankt vom feinen staubartigen Kügelchen bis hinauf zu einer grossen, den Durchmesser der

Stäbchen um das Vier- bis Sechsfache übersteigenden Kugel. Es ist leicht, für die kleineren freien Formen entsprechende kugelige Bildungen im Innern der Stäbchen aufzufinden, so dass ein directer Zusammenhang der noch eingeschlossenen Protoplasmaform mit den freien Kugeln sich aufdrängt. Beide, die freien wie die eingeschlossenen Kugeln, zeichnen sich in gleicher Weise durch ihre starke Farbenavidität aus.

Die freien Kugeln, deren homogener Inhalt nie ein Zeichen von Septirung oder eine Theilungsfurche zeigt, bleiben nicht unverändert. Wenigstens eine Anzahl derselben erfährt eine gleichmässige Aufquellung, so dass die Grösse dieser aufgequellten Gebilde diejenige der grössten eingeschlossenen Protoplasmakugeln um das Mehrfache übertrifft; dabei bleibt die Kugelform erhalten, wohl deshalb, weil eine äussere Hülle, die aber nicht distinct zu sehen ist, den Inhalt zusammenhält. Gleichzeitig mit dieser Grössenzunahme bemerkt man eine Verminderung der Farbgier, so dass diese grossen Kugeln fast durchweg weniger intensiv gefärbt sind als die kleineren (Taf. VIII, Fig. 14*a*—*d*).

Andere Kugeln, die ihre starke Farbaufnahme beibehalten haben, senden Fortsatz an irgend einer Stelle ihrer Peripherie einen protoplasmatischen aus (Taf. VIII, Fig. 14*e*), der nach kurzem Verlauf stumpf endet, andere Male aber distal selbst wieder kugelig anschwillt (Taf. VIII, Fig. 14*f* u. *g*), so dass Hantelformen entstehen, bei denen es dann schwer ist, zu entscheiden, welches Ende den Keimkörper darstellt. Es kommt aber zu noch seltsameren Bildungen, die darin bestehen, dass in seitlicher Verbindung mit der ausgekeimten Kugel spitz- oder stumpfwinkelig sich Tochterkugeln ansetzen. Der Inhalt dieser Zweigkugeln geht direct in einem verjüngten Stil über in den Keimspross der erstausgekeimten Kugel. Figur 15*a* giebt eine solche Zweigkugel wieder. Es handelt sich hier nicht um eine zufällige Anlagerung einer zweiten auskeimenden Kugel an den Faden der ersten; es ist vielmehr anzunehmen, dass die zweite Kugel distal entstanden sei aus einem vom Keimling abgehenden Seitenzweig. Andere Bilder machen diese Erklärung am wahrscheinlichsten. So sieht man in Figur 15*b* (Taf. VIII) den durch Auskeimen einer Kugel entstandenen Fortsatz plötzlich einen stumpfen Winkel bilden, in welchem das Protoplasma proximal sehr verdünnt, am distalen Ende aber concentrirt ist; dieser Fadentheil, dessen Hülle direct übergeht in diejenige des gleichmässig gefärbten Keimstückes, kann nur durch seitliche Sprossung entstanden sein. Noch deutlicher ist die Astbildung in Figur 15*c* (Taf. VIII), wo wiederum der Inhalt des jeweiligen Seitenzweiges übergeht in denjenigen des Ursprungskörpers, ohne dass die Hülle am Uebergang einen Abschluss zeigte. In Figur 15*d* (Taf. VIII) ist die seitliche Sprossung ohne Weiteres klar. Drängen sich die Sprossbildungen auf engem Raum zu-

sammen und nehmen die einzelnen Sprossen Birnenformen an, so bekommt man Bildungen, die mit den bei Actinomyces und auch bei Tuberculose und Pseudotuberculose gesehenen Drusen sehr viel Aehnlichkeit haben, nur ist hier der fädige Antheil viel kürzer.

Die Analogie der aus den Bacillen hervorgegangenen Kugeln mit jenen Gebilden, welche auf Eiculturen des Mycelpilzes erhalten wurden, scheint eine gegebene, obwohl dort die Zweigbildungen fehlten und dafür die auskeimenden Kokkenformen einem langen Fadengebilde den Ursprung gaben. Diese Fadenbildung auch bei den aus den Bacillen gewonnenen Kugeln hervorzubringen, ist nur in rudimentärem Maassstabe gelungen. Denn nur selten sieht man in den Präparaten eine ausgekeimte Kugel in einen längeren Faden übergehen. Ich habe in den Figuren 15*e* bis *g* (Taf. VIII) solche Fadenstücke dargestellt. Ihr Inhalt zeigt schon durch die starke Farbgier eine Concentration an und man sieht auch im Verlaufe des Fadens dichtere Protoplasmaanhäufungen, die durch dunklere Färbung und durch Ausbuchtungen der äusseren Zellmembran sich erkennen lassen. Es liegt im ganzen protoplasmatischen Faden keine richtige Tendenz zum Auswachsen in die Länge, alles deutet vielmehr, wie die übrigen Formationen, auf eine Concentrirung des Protoplasmas, deren Ursache vielleicht in den ungünstigen Nährbodenverhältnissen liegt, wahrscheinlich aber in die derzeitige Entwickelungsphase der Organismen, in ihr individuelles Alter hineingehört. Denn diese Organismen sind nicht unbegrenzt im gleichen Sinne wachsthumsfähig, auch ihre Erscheinungsformen sind, wie die anderer organischer Wesen, nicht nur abhängig von den äusseren Existenzbedingungen, sondern auch durch ihnen innewohnende Kräfte bedingt, welche mit den jeweiligen Altersphasen sich ändern und nicht unerschöpflich gleichsinnig sich bethätigen. Zwischen Wiege und Bahre liegt auch hier eine reiche Erscheinungswelt, deren einzelne Abschnitte nicht in einer einförmigen Gleichmässigkeit sich unaufhörlich wiederholen.

So sind im ersten Jahre der Ueberimpfungen, also vom Herbst 1899 bis zum Herbst 1900, in den Culturen immer noch Stäbchen gewachsen, deren morphologisches Verhalten ihren Ursprung sofort erkennen liess; erst seit einem Jahre ist die Stäbchenform, die mit den ursprünglichen Bacillen aus den Eiculturen Aehnlichkeit hat, ganz verschwunden und hat die Kugelform die Stäbchenform abgelöst. Wir haben hier also beinahe zwei Jahre gebraucht, um diesen Wechsel der Wachsform sich abspielen zu sehen. Unser Bestreben, die Kugelformen durch Auskeimung zur Bildung eines langen Fadenmycels zu bringen, ist insofern erfolglos gewesen, als sich das typische Fadenmycel nicht wieder einstellte, sondern nur die anfänglichen Keimungsformen, wie sie sich bei der Bildung derselben vorfinden und nur eine rudimentäre Fadenbildung statthatte.

Ob es weiteren Versuchen gelingen werde, diesen Kugelformen die charakteristische Mycelbildung abzuzwingen, kann allein eine spätere Zeit lehren; vorläufig scheinen mir aber trotz der Nichterfüllung unseres Desiderats, den Mycelpilz zu erhalten, die aus den Bacillen der Eiculturen hervorgegangenen kugeligen Gebilde nach ihrer ganzen Morphologie und den ersten Auskeimungsphasen mit jenen „Kokken"formen eng verknüpft, welche wir auf den Eiweissnährböden aus dem Fadenmycel entstehen sahen.

Bei dem Versuch, aus den Stäbchencolonieen die Mycelform zu erhalten, sind wir von einem Punkte ausgegangen, der wesentlich verschieden ist von demjenigen, welcher uns zum Mycel aus der Ursprungscultur führte. Dort hatten wir das Luftmycel der Diphtheriebacillencolonieen mit seinen „Sporen" und Fäden, hier nur die in Form von diphtherieähnlichen Stäbchen wachsenden Bacillen. Es liegt nahe, in dieser wesentlichen Differenz des Ausgangspunktes die Ursache des unvollständigen Erfolges unserer Ueberleitung zu sehen, und es ist ein Erforderniss, weitere Versuche auch von Stäbchencolonieen ausgehen zu lassen, welche ihr Luftmycel bereits gebildet haben. Leider sind mir bisher solche Colonieen nicht gewachsen, wie ich schon oben erwähnte.

Wir stehen also vorläufig vor einer unüberbrückten Kluft, über welche uns der eingeschlagene Weg nicht weiterführt. Ueberblicken wir aber das Gebiet, das wir durchwandert, so können wir Erstrebtes und Erreichtes zusammenfassend so darstellen:

Aus dem Fadenpilze lässt sich unter bestimmten Umständen auf Eiweissplatten eine Stäbchenform gewinnen, die Charaktere der Diphtherideen aufweist, die sich aber vom classischen Löfflerstäbchen durch mangelnde Virulenz und fehlende Neisserfärbung unterscheidet. Aus dieser Stäbchenform hat sich nicht wieder der Fadenpilz gewinnen lassen; wohl aber Wuchsformen, welche mit solchen des Fadenpilzes nach der morphologischen Seite hin grosse Aehnlichkeit haben. Der Weg, den wir eingeschlagen, hat uns nicht an den Ausgangspunkt zurückgeführt, weil er an zwei Stellen nicht überbrückt ist — der, wo die Fadenpilzform zum typischen Löfflerbacillus führen, und der, wo das gewonnene diphtherieähnliche Stäbchen zurück zum Fadenpilz führen sollte.

Es scheint mir, dass die beiden Lücken, welche den Kreis unserer Beweisführung noch unterbrechen, nicht so tiefgehend seien, dass man von ihrer vorläufigen auf eine dauernde Unüberbrückbarkeit zu schliessen brauche.

Im Anfang dieses Abschnittes ist darauf hingedeutet, dass uns ein zweiter Weg dem Ziele entgegenzuführen geeignet sei, sofern sich der erst eingeschlagene nicht in allen Theilen passirbar erweise. Wenn die weissen kreidigen Auflagerungen auf die Diphtheriebacillencolonieen unserer

Cultur, die auf der Bildung eines Luftmycels beruhen, nicht fremdartige Verunreinigungen sind, so muss es gelingen, sie an anderen Diphtherie-reinculturen auch wieder zu bekommen und sie werden sich durch ihr häufiges Auftreten als Entwickelungsphase des Diphtheriestäbchens darstellen. Je häufiger sie sich auf Diphtherieculturen verschiedenster Herkunft einstellen, um so sicherer ist ihr zufälliges Hineingelangen in die Cultur — eine Verunreinigung — ausgeschlossen.

Schon in der Absicht, möglichst viel Beobachtungsmaterial zu bekommen. sind seit Frühjahr 1898 eine sehr grosse Menge Diphtheriereinculturen verschiedensten Ursprungs in Ueberimpfungen fortgepflanzt und andauernd auf die Bildung von Luftmycel beobachtet worden. Es ist aber die Ernte eine im Verhältniss zur Aussaat sehr geringe zu nennen. Trotzdem glaube ich, versichern zu können, dass jede Diphtheriecultur bei genügender Anzahl der Ueberimpfungen und genügend langer Beobachtungszeit Colonieen mit Luftmycel liefern wird. Geduld und Ausdauer in dieser Beobachtung werden aber immer nur spärlich belohnt. Von allen bisher angelegten und weiterhin aufbewahrten Diphtheriereinculturen haben nur folgende eine oder mehrere Colonieen mit Luftmycel geliefert:

Eine zweite Cultur von Nr. 169, dann Nr. 170, 181 und 183 aus jener oben citirten Hausepidemie, ferner Nr. 17, Nr. 32 aus einem von mir selbst beobachteten Diphtheriefall, Nr. 182; Nr. 37, herstammend von einer Maserndiphtherie mit exitus lethalis, direct dem durch Autopsie gewonnenen Larynx entnommen (Fall Dormann) Nr. 55; Nr. 178 in drei Culturröhrchen und eine Cultur von Pseudodiphtherie Král.

Das makroskopische Bild all dieser Culturen ist dasselbe, wie ich es für die Cultur 169b beschrieben habe. Die Culturen, welche Mycelcolonieen zeigen, lassen diese zu verschiedener Zeit in Erscheinung treten; manche nach drei Monaten, andere erst nach Jahresfrist. Im Ganzen unterscheiden sich nun aber alle diese Culturen von derjenigen, die uns den Fadenpilz geliefert hat, durch die sehr geringe Anzahl mycelbildender Colonieen. Manche jener Culturen haben nur an einer einzigen Colonie makroskopisch sichtbares Luftmycel, andere nur an zwei bis vier, wieder andere an sechs bis acht der zahlreichen Colonieen. Die kreidig weissen Colonieen liegen meistens an der oberen Seite des Culturröhrchens, lassen ihren von der weissen Auflagerung freigebliebenen Rand deutlich erkennen und zeigen durch die enge Verbindung des weissen Centrums mit der Colonie sofort, dass es sich bei ihnen nicht um eine blosse Austrocknung handeln kann. Auch hier fehlen überall die weissen kreidigen Bildungen ausserhalb der Colonieen, so dass eine fremde Pilzinvasion unwahrscheinlich ist. Besieht man sich die mycelhaltigen Colonieen von ihrer Tiefenfläche her, so bemerkt man dort eine gelbbraune Verfärbung des Nähr-

bodens im Bereich der centralen Parthie, es scheint die Colonie central wie in den Nährboden hinein gewachsen.

Sind die makroskopischen Verhältnisse dieser Culturen jenen conform, die wir bei Cultur 169b gefunden — eine quantitative Differenz ausgenommen —, so ergiebt sich bei der mikroskopischen Prüfung ein gewisser Unterschied. Auch diese Mycelcolonieen geben im mikroskopischen Präparate zunächst stäbchenartige, nur in Abständen gefärbte Gebilde, in denen man die eingesäten Diphtheriebacillen wieder erkennt; daneben finden sich leere Hüllen, die nur noch ab und zu ein körnerähnliches, stark gefärbtes Protoplasmastück einschliessen, endlich freie, kugelige, stark gefärbte Gebilde verschiedenen Calibers. Die freien kugeligen Körperchen scheinen den freigewordenen Protoplasmakörnern der sonst leeren Hüllen zu entsprechen. Es ist mir bisher nicht gelungen, ein compakt gefärbtes Fadenstück aus einer dieser Colonieen zu erhalten, ähnlich jenen der Cultur 169b (Fig. 2, Taf. VI). Vielleicht ist hieran nur das spärliche Untersuchungsmaterial schuld. Ansätzen zu Fadenbildung kann man begegnen in Form grösserer Kugeln, die einen kurzen Fortsatz treiben und so ein Bild wiedergeben, wie wir es bei den Keimungserscheinungen der Fadenpilzsporen gefunden. Die Uebereinstimmung dieser mikroskopischen Befunde mit jenen der Cultur 169b ist bis auf die langen compacten Mycelfaden eine sehr gute.

Ein durchweg unbefriedigendes Resultat haben die von den Mycelcolonieen gemachten Ueberimpfungsversuche gehabt, so dass ich die Ergebnisse gemeinsam besprechen kann. Von jenen Culturen, wo sich das verfügbare Impfmaterial auf nur eine oder zwei Mycelcolonieen beschränkte, sind die gemachten Ueberimpfungen weder makroskopisch noch mikroskopisch angegangen. Nach den bei der Cultur 169b schon früher gemachten Erfahrungen muss ich der ungenügenden Einsaat Schuld an dieser Sterilität geben.

Andere Culturen mit etwas reichlicherem Material haben in den Ueberimpfungen des Luftmycels auch kein makroskopisch sichtbares Wachsthum erzeugt. Mikroskopirt man sie jedoch einige Wochen nach der Einsaat, so kann man kugelige, stark farbgierige Gebilde wahrnehmen, die in Gruppen liegen, keine äussere Hülle und keine inneren Theilungslinien erkennen lassen, sich also analog verhalten, wie die Kugeln des aus Cultur 169b gewonnenen Fadenpilzes. An manchen der Kugeln sind die Zeichen von Auskeimung deutlich, der Art, dass sich einer grossen Kugel direct ein kleinerer Auskeimungsfortsatz von ebenfalls runder oder aber mehr länglicher Gestalt anschliesst. Es begegnen einem ab und zu auch Stäbchen, die nach ihrer Grösse und Form, ihrer Farbgier und dem gleichmässig gefärbten Protoplasma den Stäbchen gleichkommen, welche aus

der Aussaat von „Kokken“-Formen unseres Fadenpilzes hervorgehen. Ich habe bei keiner der Kugeln Reproductionsvorgänge gesehen, die an jene der eigentlichen Mikrokokken oder an die der Sarcinen sich anschliessen; vielmehr liegt hier eine Sprossung vor, wie ich sie für die Entwickelung unseres Fadenpilzes beschrieben. Es sind nun aber, soweit ich diese Formen der Auskeimung an Trockenpräparaten habe verfolgen können, vom Stäbchen aus keine langen Fadenbildungen vorgekommen, so dass eine Gewinnung von eigentlichem Mycel, wie sie uns die Cultur 169b möglich machte, illusorisch war. Die morphologischen Vorgänge der Sprosskugeln und die Stäbchenbildung sind die einzigen Merkmale, welche in den Ueberimpfungen diese Mycelcolonieen jenen nahe stellt, welche den Fadenpilz lieferten. Auch hier halte ich den unvollständigen Ausfall der Uebertragungen wesentlich für eine Function des ungenügend reichlichen Aussaatmaterials.

Jene mit Material aus den kreidigen Luftmycelcolonieen geimpften Röhrchen, welche ein auch makroskopisch sichtbares Wachsthum zeigen, haben an der Serumoberfläche ungleich grosse, im Ganzen aber sehr kleine Knötchen und flache tröpfchenförmige Colonieen entstehen lassen, die weder die Charaktere von Diphtheriebacillencolonieen, noch jene des Fadenpilzes wiedergeben. Das mikroskopische Bild dieser Colonieen liefert vor Allem kugelige Gebilde verschiedenen Kalibers, bald mit, bald ohne Sprossungserscheinungen; letztere gehen immer nur in geringer Ausdehnung vor sich, so dass meistens Tochterkugeln entstehen und nur selten sich ein kurzes compact gefügtes Fadengebilde heranwächst. Von einer eigentlichen Mycelbildung kann aber in keiner der zahlreich untersuchten Colonieen die Rede sein.

Es sind aus diesen Versuchen, auch andere Diphtherieculturen zur Luftmycelbildung zu bringen, im Ganzen unbefriedigende Resultate erhalten worden. Zwar stellt sich eine makroskopisch und mikroskopisch gleichförmige Bildung auch in anderen Diphtheriecolonieen ein; aber die weitere Verfolgung dieses Luftmycels hat nicht zur Darstellung eines Fadenpilzes geführt, wie wir ihn aus der Cultur 169b gewinnen konnten. Wir müssen dieses im ersten Augenblick unverständliche Ausbleiben des erwarteten Erfolges zu erklären suchen.

In der makroskopischen Gestaltung der kreidigen Colonieen verschiedener Provenienz ist ein Unterschied nicht zu constatiren. Das mikroskopische Bild aber bietet bereits angedeutete Differenzen. In den oben angeführten Culturen, die Luftmycel erzeugten, kommen neben den mehr oder weniger veränderten Diphtheriebacillen kugelige farbstoffgierige Gebilde zur Beobachtung, welche bald als Körnchen innerhalb der leeren Hüllen liegen, bald aber auch frei zwischen die übrigen Formen hinein-

gelagert sind. Diese Kugeln zeigen ab und zu Keimungserscheinungen, aber nie so weit gehende, dass sie zur Bildung eines Fadens führten, wie wir ihn in Taf. VI, Fig. 2 aus der Cultur 169b darstellten. Während also in den Luftmycelculturen von 169b selbst schon Fadenbildungen sich vorfanden, fehlten sie in allen daraufhin untersuchten übrigen Culturen mit Luftmycel. Ich sehe hierin den wesentlichsten Unterschied der verschiedenen Culturen, der wohl geeignet ist, auch in den Ueberimpfungen zu wesentlich unterschiedenen Ergebnissen zu führen. Es ist also nicht sowohl das makroskopisch sichtbare Luftmycel, welches ein Fadenwachsthum bei Ueberimpfung garantirt, als das Vorhandensein von Fadenbildung in der Colonie selbst, die eine kreidige Auflagerung zeigt. Die Fadenbildung in der Luftmycelcolonie verräth die grosse Tendenz der kugeligen Gebilde zu Mycel auszuwachsen, denn wenn sie sogar in dem eingetrockneten Nährboden sich einzustellen im Stande ist, so muss die Neigung der Sprosskugeln auszuwachsen eine grosse sein. In den übrigen Culturen ist sie in den Luftmycelcolonieen nicht zu beobachten, und man darf darum wohl der Meinung sein, es fehle den kugeligen Gebilden mit ihren spärlichen Sprossungsvorgängen eine nennenswerthe Tendenz zu Faden auszuwachsen. Das relativ spärliche Untersuchungsmaterial, das mir bisher zur Verfügung stand, erlaubt nicht, einem bestimmten Alter der Colonie oder anderweitigen äusseren Bedingungen einen Einfluss auf diese Vorgänge zu vindiciren.

Eine Ausnahmestellung nimmt die Cultur 169 ein, welche mir schon im Spätsommer 1898 als die erste Diphthericultur jene kreidigen Colonieen lieferte, welche den Gedanken an ein Luftmycel aufkommen liessen. Die mikroskopischen Präparate aus diesen Colonieen wiesen neben den Stäbchen und Kugeln auch compacte Fäden auf, und die Ueberimpfungen ergaben, dass ein Fadenmycel auf dem Nährboden aufkam, das ich als identisch dem der Cultur 169b entstammenden betrachten muss, so weit morphologische und culturelle Eigenschaften dies gestatten. Leider sind diese Culturen nicht aufgehoben worden, so dass eine nachträgliche vergleichende Prüfung nicht mehr nachzuholen war; ich habe mich aber mehr wie ein Vierteljahr damit beschäftigt, bevor ich sie weglegte, in der Meinung, sie seien nur einer zufälligen Verunreinigung zu verdanken, und ich darf deshalb in diesem Zusammenhang sie wieder erwähnen.

Sehen wir nun aber von dieser Cultur 169 ab, so müssen wir eingestehen, dass auch der zweite Weg, den wir eingeschlagen, um die Zusammengehörigkeit von unserem Fadenpilz mit dem Diphtheriebacillus zu erweisen, uns nicht bis an's Ziel geführt hat. Ausser 169b und 169 hat keine der verschiedenen Culturen, die makroskopisch Luftmycel bildeten, in den Ueberimpfungen jenen Fadenpilz ergeben. Obwohl die Bildung

von Luftmycel bei einer nennenswerthen Zahl von Diphtherieculturen erreicht wurde, so ist doch in der Ueberimpfung dieser Misserfolg eingetreten. Wir müssen neben der geringeren Ausbeute an Mycelcolonieen in diesen Culturen als eine zweite Ursache für das Fehlschlagen der Ueberführungen die mikroskopische Differenz der Mycelcolonieen ansehen. Da, wo die Uebertragungen Fadenpilze aufkommen liessen, waren sie schon in den Ausgangscolonieen vorhanden, da, wo diese nicht angingen, fehlten sie auch in der Mycelcolonie, von der sie zu gewinnen versucht wurden.

In einem Punkte freilich harmoniren die Mycelcolonieen; es sind auch in jenen, die den Fadenpilz nicht auswachsen lassen die kugeligen Gebilde und Sprossungen vorhanden, welche für das Fadengebilde charakteristisch sind. Ob nun diese Formen mit jenen des Fadenpilzes zu identificiren sind oder nicht, bleibt so lange unentschieden, als es nicht gelingt, sie bis zum vollständigen Faden auswachsen zu lassen.

Kommen wir auf die im Titel dieses Abschnittes gestellte Frage zurück, ob unser Fadenpilz als eine Entwickelungsphase des Diphtheriestäbchens zu betrachten sei, so können wir nur ein non liquet zur Antwort geben. Auf der einen Seite ist uns weder die Herstellung des vollständigen Entwickelungskreises vom Fadenpilz zum Diphtheriestäbchen und wieder zurück zum Fadenpilz gelungen, noch auch der Nachweis des Fadenpilzes in einer grösseren Anzahl verschiedener Diphtherie-Reinculturen, andererseits sind die morphologischen Verhältnisse des Fadenpilzes derartig, dass eine enge Verbindung mit dem Diphtheriestäbchen augenfällig ist und dass sie eine unabweisbare Trennung beider Formen im botanischen Sinne nicht erlauben.

V. Schluss.

Die vorstehenden Untersuchungen enthalten den Versuch, die Frage des Diphtheriestäbchens nach der botanischen Seite hin einer Erweiterung zugänglich zu machen. Die grosse Variabilität des Stäbchens und seine unsichere systematische Stellung bilden den Ausgangspunkt für die neue Fragestellung, ob das Stäbchen nicht in ein den Fadenpilzen entsprechendes Mycelstadium überzuführen sei.

Für die experimentelle Lösung der Frage musste eine Methodik ververwendet werden, welche die Reinculturen unter verschiedene äussere Verhältnisse stellte, um vielleicht darunter auch diejenigen zu treffen, welche für die natürliche Fortexistenz der Diphtheriestäbchen maassgebend sind. In erster Linie aber handelt es sich darum, sehr lange Beobachtungszeiten innezuhalten, welche entweder das völlige Absterben der Culturen garantirten oder aber denselben die nöthige Zeit sicherten, ein all-

fälliges Mycel auszubilden. Es war, um mich eines Vergleiches zu bedienen, statt der Momentaufnahme der bakteriologischen Prüfung ein kinematographisches Bild zu liefern, an die Stelle der zeitlich engbegrenzten Zustandsschilderung hatte die Beobachtung auf langdauernde Zeiträume sich ausdehnender Entwickelungsstufen zu treten. Eine derartige Aenderung der Methodik stellt an die bakteriologische Arbeit sehr grosse Anforderungen einerseits im Sinne der zeitlichen Ausdehnung der Arbeit, andererseits in Bezug auf die fehlerlose Technik, die in der üblichen Plattenmethode nicht mehr den universalen Prüfstein besitzt. Hier, wo sich der Zustand ein und desselben Gebildes ändern kann, bildet diese oder jene Zustandsform für sich nur einen bedingten Maassstab der Controle; was in erster Linie garantirt werden muss, ist die Entwickelungscontinuität. Man kann sich vor Irrthümern sichern, indem man immer gleichzeitig eine Mehrzahl von Uebertragungen macht, die sich gegenseitig zur Controle dienen und zu diesen besäeten Nährböden hinzu solche stellt, die, nicht geimpft, die Reinheit des Nährbodens erweisen. Es bleibt aber auch bei dieser Sicherung des Betriebes der persönlichen technischen Fertigkeit noch Vieles überlassen, so dass es gut sein wird, dass die in einer Hand entstandenen Resultate durch andere nachgeprüft werden.

Ueberblickt man die Hindernisse, die einem raschen Fortschritt nach dieser Methodik unternommener Arbeit gestellt sind, so wird es den Sachkundigen nicht befremden, hier nur einer unvollständigen Lösung der Frage zu begegnen, deren Lücken zu ergänzen der nächsten Zeit vorbehalten bleibt.

Was mir an positiven Ergebnissen erreicht zu sein scheint, ist:

1. Diphtherieculturen sind zur Bildung eines Luftmycels zu bringen, welches sich als kreidige Auflagerung auf die Colonieen zu erkennen giebt.

2. Aus den Colonieen mit Luftmycel lässt sich ein Fadenpilz weiterzüchten, der, zur Gruppe der Streptotricheen gehörend, mit keiner der bekannten Formen identificirt werden kann.

3. Der gefundene Fadenpilz ist in einer Wuchsform auf Eiern beobachtet, welche einer Diphtheriedee entspricht, der jedoch die Pathogenität des Löffler-Stäbchens fehlt.

4. In manchen Luftmycelcolonieen, aus denen der Fadenpilz nicht durch Uebertragung zu erhalten ist, fehlt er auch mikroskopisch in der Fadenform; dagegen enthalten auch diese Colonieen morphologisch gleiche Vorstufen („Sporen“ und Sprossformen).

Die vorstehenden Ergebnisse haben sich eingefunden an Hand des vorhandenen Untersuchungsmaterials, auf dessen relative Spärlichkeit ich immer wieder hinweisen möchte. Vielleicht giebt ein glücklicher Zufall

später die Mittel an die Hand über reichlicheres Material zu verfügen. Es werden dann in erster Linie die noch allzugrossen Lücken zu ergänzen sein, wozu ich rechne den Nachweis des Fadenpilzes in noch mehr Diphtheriereinculturen, die Ueberführung des Pilzes in das Diphtheriestäbchen virulenten Charakters und die Rückführung dieses letzteren zur Fadenpilzform.

Fast erscheint das Gewicht dessen, was einer späteren Arbeit zu thun übrig gelassen wird, das zu erdrücken, was mir erreicht zu sein scheint. Wenn ich das spärliche Resultat meiner Untersuchungen jetzt schon dem Leserkreis unterbreite, so thue ich dies, um einer Controle meiner Befunde von anderer Seite zu rufen und um einen rascheren Fortschritt anzubahnen, als der Einzelne ihn zu erzielen vermag. Ohne in das uferlose Gebiet der Hypothese einzutreten, ergiebt sich schon an Hand der bisherigen Ergebnisse und ihrem Vergleich mit analogen Erweiterungen der morphologischen und biologischen Kenntnisse von Krankheitserregern, wie fruchtbringend sie für unsere Auffassung in der Aetiologie und Epidemiologie der Diphtherie und der Tuberculose sein müssen.

Erklärung der Abbildungen.

(Taf. VI—VIII.)

Tafel VI.

Fig. 1. Löfflerserum-Diphtherie-Reincultur mit Luftmycel; geimpft 17.II. 1898, photographirt März 1899.

Fig. 2. Trockenpräparat aus einer Luftmycelcolonie der vorigen Cultur mit Fadenbildung.

Fig. 3. Reincultur des Fadenpilzes auf Löfflerserum vom 1. VII. 1900 mit Luftmycelcolonieen, photographirt am 3. XII. 1900.

Fig. 4. Auskeimungserscheinungen in 8 Tage alter Gelatineplatte. *a* und *b* Auskeimung von Sporen am einen, *c* an beiden Polen, *d* Auskeimung an beiden Polen, Spore als dunklerer Körper noch zu erkennen, *e* drei zusammenliegende Sporen, eine zu einem Faden auskeimend, eine beginnt eben zu sprossen, *f* ausgekeimte Spore.

Fig. 5. Auskeimungsformen aus 4 Tage alter Agarcultur. *a* einseitige Sporenkeimung, *b* Keimung an beiden Enden, *c* längerer Faden mit dem Keimkörper, *d* und *e* ebenso, *f* Sporen im eingeimpften Mycelfaden.

Fig. 6. 1 Monat alte Serumcultur des Fadenpilzes, gewonnen aus der in Fig. 1 abgebildeten Diphtheriecultur mit Luftmycel; zeigt das unverzweigte verflochtene Mycel und die Spirulinenbildung.

Tafel VII.

Fig. 7. Fragmentation des Mycels zu Bacillen und Kokken; aus einer 24 Tage alten Serumcultur des Fadenpilzes.

Fig. 8. Fragmentation eines einzelnen Fadens aus 19 Tage alter Serumcultur.

Fig. 9. 2 Tage alte Bouilloncultur; Ueberimpfung von Fig. 6.

Fig. 10. 18 Tage alte Bouilloncultur, rechts am Rande scheinbare Verzweigungen.

Fig. 11. 13 Tage alte Eicultur, sogen. Kokkenformen, entstanden durch Fragmentation von Fäden.

Tafel VIII.

Fig. 12. 1 Tag alte Bouilloncultur, entstanden aus den Kokkenformen der Fig. 11.

Fig. 13. Klatschpräparat aus einer 8 Tage alten, feucht gehaltenen Eiweissplatte; zeigt die aus den Kokkenformen entstandenen Bacillen vom Typus der Diphtherideen.

Fig. 14. Veränderungen der in Fig. 13, Taf. VIII dargestellten Bacillen. *a* und *b* Stäbchen mit Protoplasmakörnern, *c* freie Protoplasmakugel, *d* ebensolche gebläht, *e* Kugel mit Sprossansatz, *f* u. *g* hantelförmig ausgekeimte Kugeln.

Fig. 15. Formen aus Bacillenculturen gleicher Herkunft, nach ca. $1^1/_2$ jähriger Züchtung. *a* ausgekeimte Kugel mit Zweig, *b* ebensolche mit winkliger Astanlage, *c* mehrfache Astbildung, *d* Knospenbildungen, *e, f, g* fadenförmige Bildungen.

Die Photogramme sind aufgenommen von Hrn. A. Schmid, Cantonschemiker in Frauenfeld, mit Zeiss Oel-Immers. $^1/_{12}$, Ocular 2, Tubuslänge 160. Beleuchtung Auerlicht.

Die Figg. 4 und 5, sowie Figg. 14 und 15 sind von mir nach Trockenpräparaten direct gezeichnet.

Fig. 6 ist mit Ziehl-Fuchsin gefärbt.

Fig. 8 ist mit Löffler's Methylenblau, alle übrigen Figuren nach Gram gefärbt.

Hefeextracte.

Von

Heinrich Zellner
in Hannover.

Unter dem Namen: Siris, Ovos, Wuk werden seit einiger Zeit Hefeextracte in den Handel gebracht, welche als Ersatzmittel für Fleischextracte dienen und diese meist ausländischen Producte vom Markt verdrängen wollen. Es wäre nun, allein vom volkswirthschaftlichen Standpunkte aus, ein ungeheurer Fortschritt, wenn es mit der Darstellung der neuen Extracte wirklich gelungen wäre, einen vollgültigen Ersatz für Fleischextracte zu schaffen aus einem Material, welches bisher in vielen Tausenden von Centnern jährlich fortgeworfen wurde, — aus der Bierhefe. Noch viel grösser müsste jedoch der Gewinn sein, wenn sich — nach einem einfachen Verfahren — ein wohlschmeckendes Nährmittel aus der Hefe gewinnen liesse, eine eiweissreiche Kost. Das scheint auch der verstorbene, hochverdiente Buchner-München zuerst beabsichtigt zu haben, da er — laut Patentschrift Nr. 113, 181, auf welche sich jetzt „Siris" stützt — kein Hefeextract als Fleischextractersatz darstellte, sondern das Eiweiss, coagulirt, scharf trocknete, es „fein pulverisirt, als nährenden Zusatz zu Speisen" verwendet wissen wollte und auch seinen Patentanspruch dahin formulirte: „Verfahren zur Gewinnung von Hefeeiweiss behufs Verwendung als Nährmittel". Es wird weiter unten noch davon die Rede sein. Drei Fragen drängen sich bei der Beurtheilung der Hefeextracte zunächst auf: 1. Können diese rein äusserlich als Ersatzmittel für Fleischextracte dienen? 2. Enthalten sie wirklich die werthvollen Extractivstoffe und Anregungssubstanzen, die Fleischbasen und Fleischsalze der echten Fleischextracte? 3. Ueben sie nicht vielleicht, in Folge ihres hohen Nucleingehaltes, unter Umständen, einen ungünstigen Einfluss auf den Organismus aus? Nach den bisher bekannten Untersuchungen und meinen Beobachtungen, ist die erste Frage bedingt zu bejahen, die zweite Frage ebenso zu verneinen, während eine präcise Stellungnahme zur dritten Frage erst dann möglich ist, wenn physiologische Untersuchungsergebnisse bekannt geworden sind.

Bevor auf diese Fragen näher eingegangen wird, sollen die drei Hefeextracte im Zusammenhange beschrieben werden.

Ovos, Wuk und Siris haben als gemeinsames Ausgangsmaterial die Bierhefe. Die Verfahren laufen immer darauf hinaus, die Hefezellen zum Platzen zu bringen und den Zellinhalt einzudicken.

Ovos.

Durch Auswaschen von den Hopfenbitterstoffen befreite Hefe wird ausgepresst und mittels Dampf gekocht; die Hefezellen platzen, der Zellinhalt fliesst heraus und es resultirt eine dickflüssige Masse. Diese wird ausgepresst, filtrirt und im Vacuum zur Extractdicke eingedampft. Ovos riecht schwach, durchaus nicht würzig, wie behauptet wird; es schmeckt stark salzig, mit einem, an Jus erinnernden Nachgeschmack. Es löst sich in kaltem Wasser zu einer trüben Flüssigkeit, welche beim Aufkochen sich etwas klärt; der dabei auftretende Geruch ist ebenfalls nicht würzig. Die Flüssigkeit ist schwach sauer und giebt die gewöhnlichen Eiweissreactionen. Die Analyse des kochsalzfreien Präparates ergiebt nach Lebbin folgende Werthe:

Wasser	27·36	Procent
Asche (kochsalzfrei) .	10·92	„
Eiweiss	40·27	„
Phosphorsäure . . .	5·31	„
N-freie Extractivstoffe	21·45	„

Nach einer Analyse von K. Micko[1] waren in der Trockensubstanz von Ovos 31·84 Procent Kochsalz.

Wuk.

Gewaschene Hefe wird in ein gleiches Volumen Wasser von 60 bis 70° eingetragen, welche Temperatur sich als die geignetste erwiesen haben soll, da bei niederer Temperatur ein Platzen der Hefezellen nicht erreicht werden kann, während bei erheblich höherer Temperatur das Eiweiss coaguliren müsste. Die so erhaltene Brühe wird filtrirt und eingedickt — „selbstverständlich unter Anwendung der bekannten Mittel zur Verhütung von Zersetzung“ — wie es in der Patentschrift heisst, womit wohl das Abdampfen im Vacuum gemeint wird. Wuk ist ein hellbrauner, schwach riechender Extract. Der „ausserordentlich angenehme Bratengeruch“ wurde nicht wahrgenommen. Der Geschmack ist kräftiger als der von Ovos, die Reaction ist eine schwach saure. In kaltem Wasser ist Wuk trübe löslich; die Lösung wird auch durch Aufkochen nicht klar. Die analytische Bestimmung ist in Arbeit.

[1] *Zeitschrift für Untersuchung von Nahrungs- und Genussmitteln.* 1902. Hft. 5.

Siris.

Dieser Hefextract wird, nach den Prospecten der Gesellschaft, nach dem Buchner'schen Verfahren hergestellt. Nun gründet sich aber dessen Patent — wie Eingangs besprochen — auf die Verwendung von coagulirtem Eiweiss in trockener Form, während das Filtrat vom Eiweisscoagulum, eingedickt, als „Nährsubstanz für Hefepilzbakterien und andere Culturen“ verwendet werden soll. Buchner's Idee der Hefeverwerthung gründet sich auf ein englisches Patent vom Jahre 1897. Während nach diesem zur Abtödtung der Hefezellen Aether angewendet wurde, operirte Buchner mit Aetherdampf. Das Verfahren ist ausserordentlich interessant. Gereinigte und ausgepresste Bierhefe wird in Glasballons gefüllt und bei niederer Temperatur 24 Stunden stehen gelassen. Die Ballons werden evacuirt, und statt der Luft, bis zur Erzielung des Normaldruckes, Aetherdämpfe eingeleitet. In den verschlossenen und weitere 24 Stunden stehengelassenen Ballons schmilzt nun die Hefe zu einer Flüssigkeit, welche — durch Abfiltriren von den Zellresten befreit — eine klare, gelbliche, sehr eiweissreiche Lösung darstellt. Aus dieser Lösung gewann Buchner durch Erhitzen das Eiweiss. Der jetzt in den Handel gebrachte Hefeextract scheint jedoch durch Eindicken der in den Ballons gewonnenen Flüssigkeit im Vacuum hergestellt zu werden. Siris, ein brauner, schwach riechender Brei, ist im Geschmack kräftiger als Wuk und bedeutend stärker als Ovos. Er löst sich in kaltem Wasser zu einer trüben Flüssigkeit. Diese wird jedoch, im Gegensatze zu den beiden anderen Extracten, durch Aufkochen ganz klar. Die Reaction ist ebenfalls schwach sauer. Fresenius hat Siris genau analysirt. Er fand in 100 Gewichtstheilen Siris:

Wasser			29·54 Proc.
Mineralstoffe (Asche)			17·29 „
Stickstoffsubstanz (enthaltend 6·116 Proc. Stickstoff)			
Ammoniak (0·248 Proc. Stickstoff)		0·30 Proc.	
Eiweisskörper (1·054 Procent Stickstoff):			
Coagulirbare	0·00		
Albumosen (0·135 Proc. Stickstoff)	0·84 Proc.		
Sonstige durch Kupferhydroxid fällbare (0·919 Proc. Stickstoff)	5·74 „	6·58 Proc.	
Extractivstoffe (4·814 Proc. Stickstoff)		42·57 „	49·45 „
Gummi			3·65 „
Aetherextract			0·07 „
Fehling'sche Lösung reducirende Substanzen			—
			100·00 Proc

Es ergiebt sich also die Aehnlichkeit der drei Extracte aus ihrem chemischen und physikalischen Verhalten, wie ja auch die Darstellungsverfahren, bis auf das Buchner'sche, analoge sind.

Wenden wir uns nun zur Erledigung der Anfangs aufgestellten Fragen. 1. Können die Hefeextracte, rein äusserlich, als Ersatzmittel für Fleischextract dienen? Es ist nicht zu leugnen, dass eine aus den Hefeextracten bereitete Bouillon ganz gut schmeckt; der Geschmack ist jedoch ein anderer, als derjenige einer Fleischextract-Bouillon oder gar einer Fleischsuppe. Die Zukunft wird lehren, ob die — mittels Wuk, Ovos und Siris bereiteten Suppen — auf die Dauer dem Geschmack des grossen Publikums zusagen werden. Zu der anderen Frage, betr. Gleichwerthigkeit der Hefeextracte mit den Fleichextracten in ihrer wesentlichen Zusammensetzung sei Folgendes bemerkt:

Es ist durch Buchner, Salkowski, Kutscher und andere Forscher festgestellt worden, dass sich in der Hefe Extractivstoffe befinden, welche theilweise identisch sind mit den Fleischbasen, theilweise eine grosse Verwandtschaft mit diesen zeigen. Daraus geht jedoch noch lange nicht hervor, dass die ausserordentlich werthvollen Extractivstoffe und Anregungssubstanzen des Fleisches, welche den Fleischextract zu einem so wichtigen Genussmittel machen, — auch in den Hefeextracten in gleicher Form vorhanden sind, dass sie, dem thierischen Organismus einverleibt, die gleich günstigen Wirkungen hervorrufen können. Eine auch nur annähernd genaue Identificirung sämmtlicher, in dem Fleisch vorhandenen organischen Körper ist bis heute nicht gelungen. Wissen wir denn, ob nicht gerade jene Extractivstoffe des Fleisches, die wir nicht fassen können, deren Studium bis heute nicht gelungen ist — — die werthvollsten Anregungssubstanzen bilden? Zu bedenken ist ferner, dass die nachgewiesene Aehnlichkeit der Extractivstoffe der Hefe mit denjenigen des Fleisches keineswegs auch so ohne Weiteres für die Hefeextracte in Anspruch genommen werden kann. Bei der Fabrikation dieser letzteren sind tiefgreifende chemische Umsetzungen bestimmt anzunehmen. — In einer ungemein interessanten Arbeit hat K. Micko[1] vergleichende Untersuchungen von Fleischextracten und deren Ersatzmitteln angestellt. Er wollte die organischen Stickstoffverbindungen, soweit als möglich, einzeln quantitativ bestimmen und die tiefgreifenden Unterschiede zwischen den Fleischextracten und deren Ersatzmitteln zeigen. Da ein grosser Theil dieser Verbindungen überhaupt nicht zu fassen ist, konnte Micko der schwierigen Aufgabe, die er sich gestellt, nur zum Theil gerecht werden. Das, was er jedoch geleistet, stellt einen grossen Fortschritt dar und giebt werthvolle Aufschlüsse. Micko giebt eine neue Methode an zur Bestimmung des Kreatins, bezw.

[1] A. a. O.

Kreatinins, welche für die echten Fleischextracte typisch sind. In Maggi's Suppenwürze, die er zum Vergleiche heranzog, konnte er diese Körper nicht nachweisen, doch hat sich ja dieses Präparat niemals als Fleischextract ausgegeben, wollte auch nicht — wie die Hefeextracte — zur Bereitung einer kräftigen Bouillon dienen, sondern es wollte lediglich eine kräftige Suppenwürze sein, welche ja auch als solche in zahlreichen Krankenhäusern Verwendung findet. In den Maggi'schen Bouillonkapseln hingegen, bei deren Herstellung Fleischextract Verwendung findet, konnte das Kreatin bestimmt werden. Ungleich wichtiger als die Bestimmung der Kreatine erscheint die Ausmittelung der wichtigsten organischen Bestandtheile des Fleischextractes und dessen Ersatzmittel — der Xanthinbasen. In einer grösseren Tabelle hat Micko das Resultat seiner mühevollen Forschungen niedergelegt. Die Bestimmungen ergaben, dass Xanthinkörper in Bezug auf den Gesammtstickstoff in dem höchsten Procentsatze in den Hefextracten sich fanden. Der Grund liegt in dem hohen Gehalt der Hefe an Nucleinen. Es ist sehr wahrscheinlich, dass der Stickstoff der Hefeextracte überwiegend auf deren Gehalt an Nucleinbasen zurückzuführen ist, ebenso wahrscheinlich ist es, dass ein tiefgreifender Unterschied zwischen den von Micko bestimmten Xanthinbasen der Hefeextracte und derjenigen der Fleischextracte vorhanden ist. Diesbezügliche Untersuchungen, deren Ergebniss mit Spannung zu erwarten ist, hat Micko bereits in Angriff genommen. Die Eingangs aufgestellte dritte Frage über die Bekömmlichkeit der neuen Genussmittel, der Hefeextracte, kann nur durch die physiologische Untersuchung erschöpfend beantwortet werden. Bedenklich erscheint jedenfalls der so hohe Gehalt der Hefextracte an Nucleinen. Diese Bedenken wurden sogar von Buchner selbst nicht von der Hand gewiesen. Am 21. Juli 1900 schrieb ich diesem, dass ich fürchte, die Einführung von Hefeextracten würde auf Widerspruch stossen, in Folge deren hohem Gehalt an Nucleinen und den Beziehungen dieser letzteren zur Harnsäurebildung im Organismus. Buchner gab mir in seiner Antwort nicht Unrecht, konnte sich jedoch ebenso wenig wie das heute möglich ist — in bestimmter Form äussern. Ich bin weit entfernt davon, ohne genügende physiologische Unterlagen, anzunehmen, dass eine dauernde Verwendung von Hefeextracten Seitens gesunder Menschen zu nachtheiliger Beeinflussung des Organismus führen könne, ich vermag jedoch den Gedanken nicht von der Hand zu weisen, dass durch eine stark vermehrte Zufuhr von Nucleinen, diejenigen, welche zu harnsaurer Diathese neigen oder gar daran leiden, geschädigt werden können.

Nuclein wird als die gemeinsame Vorstufe der Harnsäure und der Xanthinbasen angesehen. Beim Zerfall der Nucleine im thierischen Organismus bildet sich Harnsäure. Harbaczewski, Sadoweni, Forma-

neck u. A. haben zahlreiche Versuche ausgeführt, welche den Zusammenhang zwischen Verbrauch von Nucleinen im Thierkörper mit der vermehrten Entstehung und Ausscheidung der Harnsäure dargethan haben. O. Loewi[1] erzielte nach Verfütterung von Nucleinen enorme Harnsäurevermehrung. Er nimmt die Möglichkeit des directen Ueberganges von Bestandtheilen verfütterten Nucleins in Harnsäure an. — — Zum Nachweise der Nucleine in den Hefeextracten bediente ich mich des folgenden Verfahrens: Ich ging davon aus, dass Nucleine in Wasser, verdünnter Salzsäure, Alkohol und Aether unlösliche organische Phosphorsäureverbindungen sind, während alle anderen in Betracht kommenden anorganischen und organischen Phosphorsäureverbindungen in diese Lösungsmittel hineingehen. Es wurden nun je 10 ^{grm} der Hefeextracte in 100 ^{grm} Wasser gelöst und tropfenweise eine geringe Menge sehr verdünnter Salzsäure zugefügt. Nach mehrstündigem Absitzenlassen wurde filtrirt und der Niederschlag mehrfach mit sehr verdünnter Salzsäure, mit salzsäurehaltigem Wasser und zuletzt mit reinem destillirtem Wasser ausgewaschen. Das Auswaschen wurde dann fortgesetzt mit salzsäurehaltigem Alkohol, mit heissem absolutem Alkohol und zuletzt mit siedendem Aether. Der Rückstand sammt Filter wurde im Platintiegel mit Soda und Salpeter zusammengeschmolzen, die Schmelze in verdünnter Salpetersäure gelöst und in der Lösung die Phosphorsäure nach der Molybdänmethode bestimmt. Die Analysenergebnisse einer grösseren Versuchsreihe folgen. Sämmtliche Hefeextracte wurden dann einer genauen bakteriologischen Untersuchung unterworfen und Züchtungsversuche gemacht. Durch dieselben wurde — wie nicht anders zu erwarten war — völlige Sterilität nachgewiesen.

Noch ein Wort über die Reklame der Hefeextracte! Es ist klar, dass ein Product, welches heute den Markt erobern und als Massenartikel Aufnahme finden will, auch dementsprechende Mittel für Reclamezwecke anwenden muss. Die Ankündigungen dürfen jedoch, gerade bei Genussmitteln, nichts enthalten, was Irrthümer zu erregen vermag. Es ist als Unfug zu bezeichnen, wenn z. B. in einigen Prospecten auf die „kräftigende“ Nahrung der Hefeextracte hingewiesen wird. Dann will Ovos „doppelt so nahrhaft sein, als Fleischextract“, Wuk behauptet, „wie sein Name besagt: „Würze Und Kraft“ zu geben, es will „der besten Fleischbrühe an Nährwerth weit überlegen sein“, während Siris wenigstens keine Kraftnahrung, sondern nur ein Ersatz des Fleischextractes sein will. Das Publikum sieht leider immer noch im Fleischextracte eine Kraftnahrung, es muss verhindert werden, dass betr. der Hefeextracte sich die gleichen Anschauungen einbürgern.

[1] *N. Arch.* 1900. S. 1.

Die Erkrankungshäufigkeit nach Geschlecht und Alter.

Von

Dr. Fr. Prinzing
in Ulm a/D.

Die Unterschiede der Sterblichkeit je nach dem Alter und Geschlecht sind längst von der medicinischen Statistik auf's Genaueste erhoben worden, dagegen ist unsere Kenntniss von dem Einfluss dieser Factoren auf die Erkrankungshäufigkeit noch sehr unvollkommen. Fast überall, wo Anläufe zu einer Morbiditätsstatistik genommen wurden, blieben sie auf eine Anzahl von Infectionskrankheiten beschränkt, für welche die Anzeigepflicht gesetzlich normirt wurde; doch wird dieser meist nur in ungenügender Weise Folge geleistet. Von der Ausdehnung der Anzeigepflicht auf andere Krankheiten war ja bisher überhaupt noch keine Rede, und da sehr viele Kranke, namentlich auf dem Lande, nicht in ärztliche Behandlung kommen, würde sich dies vorerst auch nicht verwirklichen lassen. Man ist daher hinsichtlich der Häufigkeit einer grossen Anzahl von Erkrankungen auf die Statistik der Krankenhäuser beschränkt, die zwar die Sicherheit der Diagnose voraus hat, sonst aber an vielen, schon oft klargelegten Mängeln leidet.

Erst mit der Einführung der Krankenversicherung der Arbeiter gewann die Statistik der Erkrankungen mehr actuelles Interesse, da hierdurch ein grosser Bevölkerungskreis geschaffen wurde, von welchem wenigstens die Erwerbsunfähigkeit bedingenden Krankheiten mit grosser Regelmässigkeit zur Anzeige kommen. In England, wo das Krankenkassenwesen sich sehr früh entwickelte, wurde schon in den zwanziger Jahren eine Statistik der Erkrankungshäufigkeit nach Altersjahren geliefert, dann folgte Italien mit der Bearbeitung der Ergebnisse bei den Kassen der Arbeitervereine. Die

erste Arbeit lieferte in Deutschland K. Heym, nachdem allerdings schon vorher Berechnungen für die Erkrankungshäufigkeit einzelner Berufsclassen (z. B. der Eisenbahnbediensteten) angestellt worden waren. Kurz nachher wurde in der Schweiz durch eingehende Enquêten das Thema zu fördern gesucht (Kinkelin, Schuler und Burckhardt). Die Einführung des allgemeinen Krankenversicherungsgesetzes in Oesterreich schloss in seiner Fassung die Möglichkeit einer eingehenden Krankheitsstatistik in sich, da darnach die einzelnen Kassen angehalten werden können, Listen über die Zahl der Mitglieder, der Erkrankungen, der Krankheitstage und der Sterbefälle alljährlich nach Alter und Geschlecht getrennt anzufertigen (§ 72 des Gesetzes vom 30. März 1888). Eine erstmalige Bearbeitung dieser Berichte fand 1890 statt;[1] die zweite, viel weiter gehende, umfasst die Jahre 1891 bis 1895. Für die Krankenkassen in Wien finden wir auch eine Bearbeitung aus deutscher Feder. In Deutschland ergab die allgemeine Statistik der Krankenversicherung in dieser Hinsicht nichts, da eine Trennung nach dem Alter bei Versicherten und Erkrankten fehlt, dagegen hat der rührige Vorstand des statistischen Amtes der Stadt Frankfurt a./M. für das Jahr 1896 eine eingehende Krankheitsstatistik der dortigen Ortskrankenkassen nach Alter und Geschlecht getrennt bearbeitet; ein besonderer Vorzug hierbei ist, dass diese Trennung auch für die einzelnen Krankheiten und Krankheitsgruppen durchgeführt ist. Man darf bei der Verwerthung dieser Arbeiten aber nicht übersehen, dass sie sich alle nur auf Arbeiterkreise beziehen und dass deren Erkrankungshäufigkeit eine grössere ist als die der höheren Gesellschaftsschichten; hinsichtlich der Sterblichkeit ist dies ja längst erwiesen.

Während man so für die Erwachsenen allmählich reichlicheres Material bekam, lässt sich für das Kindesalter nicht dasselbe sagen. Die Verhältnisse sind hier auch ganz andere, da hier vor allem Krankheiten, deren Häufigkeit einem sehr starken Wechsel unterworfen ist, in Betracht kommen (Masern, Scharlach, Diphtherie, Keuchhusten).

Die Erkrankungsstatistik bietet nicht dieselbe Sicherheit wie die Sterbefallstatistik. Die Zahl der Sterbefälle ist sicher festzustellen; bei den Krankheitsfällen ist dies nicht möglich, da bei diesen das subjective Element, das Krankheitsgefühl, mit in Betracht kommt. Dass die Grösse desselben auf die Zahl und noch viel mehr auf die Dauer der Erkrankungen von Einfluss sein muss, liegt auf der Hand, und es ist wahrscheinlich, dass die Höhe der letzteren beim weiblichen Geschlecht damit in Zusammenhang zu bringen ist.

---

[1] Vgl. Statistik der Krankenversicherung der Arbeiter im Jahre 1892. *Statistik des deutschen Reichs*: N. F. Bd. LXXII. S. 26.

Der Werth der Erkrankungsstatistik ist ein mehrfacher. Erstens ist sie für die Versicherungstechnik unentbehrlich: die Krankenkassen müssen wissen, wie viel Krankheitstage sie voraussichtlich im Jahre haben werden; es hängt dies mit dem Alter, dem Geschlecht, Stand und Beruf der Mitglieder, mit der Dauer der Krankenunterstützung zusammen. Sodann muss auch den Aerzten, die an Krankenkassen thätig sind, daran liegen zu wissen, wie sich der Krankenstand bei verschiedenen Kassen verhält, da der Umfang ihrer Thätigkeit hierdurch bedingt wird. Von eminent wissenschaftlicher und socialer Bedeutung aber wird die Erkrankungsstatistik, wenn wir die Art des Berufs mit in Combination bringen und so die Gefährdung der Gesundheit durch Industrie und Gewerbe näher kennen lernen. Ueber den Werth der Morbiditätsstatistik der Infectionskrankheiten für die Hygiene brauche ich keine Worte zu verlieren.

I. Erkrankungshäufigkeit im Kindesalter.

Das Kindesalter zerfällt in drei scharf getrennte Perioden, die sich hinsichtlich der Erkrankungshäufigkeit recht eigenartig verhalten, in die Säuglingsperiode, die Zeit bis zum Beginn des Schulbesuches und die Schulzeit.[1] Die Erkrankungshäufigkeit ist weitaus am grössten in ersterer und nimmt dann ab. Von 85500 im Kinderspital in Petersburg behandelten Kinder standen im Alter von[2]

Alter				Alter			
1 Jahr		35·69	Procent	6 Jahren		3·69	Procent
2 Jahren		21·84	„	7	„	2·87	„
3	„	11·58	„	8 bis 10	„	2·66	„
4	„	6·62	„	10 bis 12	„	4·26	„
5	„	4·60	„	über 12	„	6·22	„
				zusammen		100·00	Procent.

1. Die Erkrankungshäufigkeit der Kinder des ersten Lebensjahres ist eine sehr grosse, wie sie der hohen Säuglingssterblichkeit entspricht. Den meisten Erkrankungen sind die Verdauungsorgane und die Lungen ausgesetzt. Die häufigste Infectionskrankheit ist der Brechdurchfall; von den anderen bleiben die ersten drei Lebensmonate meist verschont, nachher werden Masern, Keuchhusten und Diphtherie häufiger. Die Tuberculose kommt im ersten Halbjahr des Säuglingsalters selten zur Beob-

[1] Vgl. Th. Escherich, Studien über die Morbidität der Kinder in verschiedenen Altersclassen. *Jahrbuch für Kinderheilkunde.* Leipzig 1900. Bd. LI. S. 1.

[2] Nach Russow, Zur Statistik der Kinder-Morbidität nach Altersperioden. *Ebenda.* 1888.

achtung, da sie meist sehr lange zur Entwickelung braucht. Im Heubner'schen Spital in Berlin waren von den Aufgenommenen tuberculös:

im Alter von	0 bis	3 Monaten	0·0	Procent
„ „ „	3 „	6 „	3·6	„
„ „ „	6 „	9 „	11·8	„
„ „ „	9 „	12 „	26·6	„

Nach dem ersten Lebensjahre wird sie erheblich seltener.[1] Wir geben im Folgenden die Verhältnissziffern der einzelnen Erkrankungen für die im Jahre 1899 in die Berliner Krankenhäuser aufgenommenen erkrankten Kinder; die Zahl derselben betrug 11426, davon waren unter 1 Jahr 2138, 1 bis 5 Jahre 4204 und 5 bis 15 Jahre alt 5084. Die Ziffern sind, wie alle der Krankenhausstatistik entnommenen, mit Vorsicht zu gebrauchen, da die Kinder nicht wegen aller Krankheiten mit gleicher Häufigkeit dem Krankenhause zugeführt werden. Unter je 100 Aufgenommenen waren erkrankt an[2]

	0—1 Jahr	1—5 Jahre	5—15 Jahre
Varicellen	0·09	0·21	0·09
Masern	3·79	9·35	2·55
Scharlach	0·74	10·07	9·13
Diphtherie und Croup	4·15	23·25	16·63
Keuchhusten	1·96	2·33	0·29
Verschiedene Infectionskrankheiten	—	0·10	0·41
Brechdurchfall	13·74	0·64	0·06
Rose	0·84	0.21	0·51
Syphilis und Gonnorrhöe	2·29	0·35	0·77
Lungen- und Brustfellentzündung	9·58	6·83	4·02
Acute Bronchitis	2·90	2·35	1·06
Lungentuberculose	0·18	0·54	1.93
Tuberculose anderer Organe	0·60	2·18	2·22
Andere Erkrankungen der Athmungsorgane	3·92	3·97	2·48
Acuter Darmkatarrh	13·55	2·09	0·73
Acuter Gelenkrheumatismus	0·04	0·33	2·06
Andere rheumatische Erkrankungen	—	0·07	0·57
Bösartige Neubildungen	0·28	0·19	0·43
Andere Neubildungen	0·32	0·47	0·88
Verletzungen	1·31	5·45	10·86
Alle übrigen Krankheiten	39·72	29·02	42·32
	100·00	100·00	100·00

[1] Siehe E. Feer, Die Verhütung der Tuberculose im Kindesalter. *Therapeut. Monatshefte.* 1900. Bd. XIV. S. 628.

[2] Berechnet nach *Veröffentl. des Kaiserl. Gesundheitsamtes.* 1900. S. 1224.

2. In der Zeit vom 1. bis 6. Lebensjahre ist die Erkrankungshäufigkeit erheblich geringer als im Säuglingsalter, insbesondere sind die Darmkrankheiten selten, während die Infectionskrankheiten und Lungenaffectionen ganz in den Vordergrund treten. Dazu gesellen sich Rachitis und Scrophulose, die schon in der zweiten Hälfte des ersten Lebensjahres häufiger auftreten. Die Tuberculose nimmt in dieser Altersperiode rasch ab. Nach dem oben genannten Heubner'schen Material waren von den Aufgenommenen tuberculös:

im	Alter	von	1	bis	2	Jahren	14·2	Procent
"	"	"	2	"	3	"	13·4	"
"	"	"	3	"	4	"	11·1	"
"	"	"	4	"	5	"	7·4	"
"	"	"	6	"	10	"	5·0	"

3. In der Periode des Schulbesuches, vom 6. oder 7. Lebensjahre bis zum 15., spielen die acuten Exantheme und die sogenannten Schulkrankheiten (Rückgratsverkrümmungen, Myopie, Chorea, Hysterie) die Hauptrolle; auch treten jetzt bereits erheblichere Unterschiede zwischen beiden Geschlechtern ein; bei den Knaben nimmt in diesem Alter die Zahl der Verletzungen sehr zu. Eine Erkrankungsstatistik liesse sich in diesem Alter mit Hülfe der Schule leicht durchführen; sie ist aber, wie auch die Einführung der Schulärzte, erst im Entstehen begriffen. Es liesse sich reiches Material gewinnen aus höheren und niederen Schulen, socialer Stellung und Beruf der Eltern u. s. w. Die Untersuchungen über den Gesundheitszustand der Schulkinder beziehen sich meist nur auf die chronischen Gebrechen und nicht auf die acuten Erkrankungen im Laufe des Jahres. Da die Infectionskrankheiten eine so bedeutende Stelle bei den Erkrankungen der Kinder einnehmen, so mag hier noch eine Zusammenstellung der relativen Häufigkeit derselben nach einzelnen Altersjahren folgen. Sie bezieht sich auf das poliklinische Material Kiels in den Jahren 1884 bis 1895. Die Zahl der Erkrankungen an Keuchhusten betrug 2299, an Masern 4492, an Scharlach 1710 und an Diphtherie 2723.[1] Zum Vergleich wurden berechnet, wie viel von 100 Kindern Kiels im Alter von 0 bis 15 Jahren auf die einzelnen Altersjahre kommen:

[1] H. v. Both, Statist. Beiträge über die Frequenz einiger acuter Infectionskrankheiten im Kindesalter. Marburg 1897. *Dissertation.*

	Lebende Kinder	Erkrankte Kinder			
	überhaupt	Keuchhusten	Masern	Scharlach	Diphtherie
0—1 Jahr	8·5	18·3	6·2	1·9	1·8
1—2 Jahre	8·3	17·4	12·6	5·1	6·2
2—3 „	8·1	14·0	14·3	9·8	9·8
3—4 „	7·8	14·2	13·9	12·2	11·0
4—5 „	7·3	11·9	12·3	12·1	11·1
5—6 „	7·0	8·3	11·8	11·2	8·5
6—7 „	6·7	6.9	8·7	9·5	8·3
7—8 „	6·5	4·4	9·1	9.0	10·0
8—9 „	6·1	2·1	5·5	7·7	7·4
9—10 „	5·9	1·0	2·3	5·6	5·0
10—11 „	5·9	0·5	1·3	5·3	5·2
11—12 „	5·7	0·5	0·8	3.4	3·7
12—13 „	5.6	0·5	0·7	3·6	5·5
13—14 „	5·4	—	0·3	1·9	3·4
14—15 „	5·2	—	0·2	1·7	3·1
	100	100	100	100	100

Es lässt sich natürlich nicht beurtheilen, ob alle Altersclassen gleichmässig der Poliklinik zugeführt werden, oder ob dies nicht vielleicht gerade bei den jüngeren Kindern mehr der Fall ist als bei den älteren. Die Zunahme der Erkrankungen an Masern und Diphtherie im 7. bis 8. Lebensjahre ist jedenfalls auf den beginnenden Schulbesuch zurückzuführen.

II. Erkrankungshäufigkeit der Erwachsenen.

Bei der Erkrankungsstatistik des Kindesalters haben wir weiter keine Ziffern gefunden, die ein Erfassen des vollen Krankseins desselben mit Bezug auf die gleichzeitig vorhandene kindliche Bevölkerung zuliesse. Bezüglich der Erwachsenen ist hierfür reicheres Material vorhanden; will man jedoch die Art der Erkrankung mit in den Bereich der Betrachtung hereinziehen, so stehen dafür nur wenige Arbeiten zu Gebote. Wir beschränken uns auf diejenigen, welche die Erkrankungshäufigkeit nach Altersclassen berechnen und müssen daher von der Statistik der deutschen Krankenversicherung, der Berliner und Breslauer Krankenkassen absehen, obgleich bei den beiden letzteren auch die Art der Erkrankung statistisch verwerthet wird.

1. Frankfurter Ortskrankenkassen.[1]

Vorzügliches Material bietet die Statistik der Ortskrankenkassen in Frankfurt a./M. für das Jahr 1896. Die Untersuchung konnte wegen der bedeutenden damit verbundenen Kosten nur auf das eine Jahr ausgedehnt werden. Das dabei geschaffene Materiel wurde von Bleicher in ausgiebigster Weise verwerthet, um die relative Erkrankungsgefahr und die Krankheitswahrscheinlichkeit für die einzelnen Altersclassen und Berufszweige genau kennen zu lernen. Der Hauptzweck der Untersuchung ist allerdings, für die Versicherungstechnik brauchbare Grundlagen zu gewinnen, aber auch für die medicinische Wissenschaft können wichtige Resultate aus den mühevollen Untersuchungen gewonnen werden.

Die durchschnittliche Mitgliederzahl der Frankfurter Ortskrankenkassen betrug nach der Gesammtsumme der Mitgliedstage berechnet 37649, nach der üblichen Berechnung aus den Monatsmitteln 35277. Die Gesammtzahl der im Jahre 1896 gezählten Mitglieder war 61950, darunter 16190 weiblichen Geschlechts. Die Zahl der ständigen (Voll-) Mitglieder war 19344, davon waren 5049 weiblichen Geschlechts; es waren demnach von den Mitgliedern nur 31·2 Procent das ganze Jahr hindurch ununterbrochen Mitglied. Der grösste Wechsel zeigte sich bei den Bäckern, Metzgern, Friseuren, Kellnern, Schiffern, Bürstenmachern, Bildhauern und bei den gewerblichen Dienstboten. Die durchschnittliche Dauer der Mitgliedzeit (Voll- und Nichtvollmitglieder zusammengerechnet) betrug beim Mann 221·2, beim weiblichen Geschlecht 225·8 Tage. Der Wechsel nimmt mit dem Alter ab und ist beim weiblichen Geschlecht kleiner als beim männlichen.

Von grosser Bedeutung ist die Gruppirung des Mitgliederstandes nach dem Alter. Es standen von je 100 Mitgliedern bei den Frankfurter Ortskrankenkassen

im Alter von:	m.	w.	im Alter von:	m.	w.
—15 Jahren	3·2	4·1	41—45 Jahren	4·1	2·0
16—20 „	26·9	38·6	46—50 „	3·2	1.6
21—25 „	24·0	29·5	51—55 „	2·3	0·9
26—30 „	17·1	13·2	56—60 „	1·5	0·5
31—35 „	9·3	5·2	über 60 „	1·3	0·4
36—40 „	6·3	3·3	ohne Angabe	0·8	0·7

Die Mitglieder im Alter von 16 bis 30 Jahren machen beim männlichen Geschlecht 68·0, beim weiblichen 81.3 Procent aus.

---

[1] *Beiträge zur Statistik der Stadt Frankfurt a/M.* N. F. H. 4. *Frankfurter Krankheitstafeln.* Bearbeitet von dem Director des statist. Amtes, Dr. H. Bleicher, Frankfurt a/M. 1900. — *Dasselbe Ergänzungsblatt* 2. 1896.

Mit Beziehung der Zahl der Erkrankungen auf die durchschnittliche Mitgliederzahl („rechnungsmässige Vollmitglieder“) kamen auf je 100 der letzteren Krankheitsfälle:

	m.	w.	zusammen
mit Erwerbsfähigkeit	64·1	78·8	68·0
ohne „	39·7	39·2	39·6
zusammen:	103·8	118.0	107·6

und es kamen erkrankte Personen auf 100 der durchschnittlichen Mitgliederzahl:

	m.	w.	zusammen
mit Erwerbsfähigkeit	40·1	49·1	42·5
ohne „	32·1	32·0	32·1
zusammen:	62·1	67·9	63·7[1]

Das weibliche Geschlecht tritt bei den Erkrankungen mit Erwerbsfähigkeit sehr in den Vordergrund, während bei den mit Erwerbsunfähigkeit einhergehenden Erkrankungen die Verhältnisszahlen sich annähernd gleich sind. Die Unterstützung der Wöchnerinnen ist dabei nicht eingeschlossen. Beim männlichen Geschlecht sind ausserdem Verletzungen viel häufiger als beim weiblichen. Bringen wir diese in Abzug, so erhalten wir Krankheitsfälle auf je 100 der durchschnittlichen Mitgliederzahl:

	m.	w.
mit Erwerbsfähigkeit	58·4	76·4
ohne „	31·8	37·3
zusammen:	90·2	113·7

Wenn also die Verletzungen unberücksichtigt bleiben, so ist auch bei den mit Erwerbsunfähigkeit verbundenen Erkrankungen der Procentsatz des weiblichen Geschlechts viel höher als der des männlichen.

Die Dauer des einzelnen Krankheitsfalles lässt sich nur für die mit Erwerbsunfähigkeit verbundenen Krankheiten berechnen. Die dabei gefundenen Ziffern sind kleiner, als der Wirklichkeit entspricht, da bei chronischen Krankheiten die Dauer der Unterstützung nicht bis zum Ende der Krankheit läuft; in Frankfurt ist sie nach 26 wöchentlicher Dauer zu Ende. Die Dauer eines Krankheitsfalles betrug beim männlichen Geschlecht 24·7, beim weiblichen 28·1, und bei beiden Geschlechtern zusammen 25·5 Tage. Auf ein Mitglied kommen im Jahr beim männlichen Geschlecht 8·6 Krankheitstage mit Erwerbsunfähigkeit, beim weiblichen

[1] Die Summenzahlen sind kleiner, weil eine grosse Anzahl von Mitgliedern erwerbsfähig und erwerbsunfähig erkrankten.

9·6 und bei beiden Geschlechtern 8·8. Es ist demnach in Frankfurt das weibliche Geschlecht nicht nur häufiger erkrankt als das männliche, sondern es währt auch die durchschnittliche Dauer der Erkrankung länger als beim Mann, so dass das Endresultat ist, dass die weiblichen Versicherten pro Jahr um 11·6 Procent Krankheitstage mit Erwerbsunfähigkeit mehr haben als die männlichen Versicherten.

Die durchschnittliche Mitgliederzahl der Frankfurter Ortskrankenkassen betrug 1896 nach Alter und Geschlecht getrennt:

im Alter von:	m.	w.
—15 Jahren	838	291
15—20 „	6585	3647
20—30 „	11027	4337
30—40 „	4909	952
40—50 „	2311	457
50—60 „	1265	176
über 60 „	487	60
ohne Angabe	239	67
zusammen	27661	9987

Es kamen 1896 auf je 100 Mitglieder Erkrankungen:

	überhaupt		mit Erwerbsunfähigkeit	
im Alter von:	m.	w.	m.	w.
—15 Jahren	100·0	97·6	43·5	38·8
15—20 „	101·7	115·8	35·1	39·0
20—30 „	101·7	120·5	35·1	37·5
30—40 „	103·5	129·4	43.9	46·4
40—50 „	112·3	108·1	52·6	40·2
50—60 „	130·3	124·4	63·5	48·3
über 60 „	121·9	93.3	56·0	56·7
zusammen	104·1	118·2	39·9	39·3

Es ist also die Erkrankungshäufigkeit des weiblichen Geschlechts nur bis zum 40. Lebensjahre höher als die des männlichen, und zwar bei den Erkrankungen mit und ohne Erwerbsunfähigkeit; vom 40. Lebensjahre an sind die Männer häufiger krank, wenn auch nicht in demselben Grade wie zuvor die Frauen. Das häufigere Erkranktsein des weiblichen Geschlechts treffen wir schon im Alter von 15 bis 20 Jahren, wo es durch Allgemeinerkrankungen, vor Allem durch Bleichsucht bedingt wird; noch viel mehr ist aber die Hauptgebärzeit die Periode vieler Erkrankungen, was sich in den hohen Ziffern im Alter von 20 bis 40 Jahren ausspricht; die hohe Sterblichkeit der verheiratheten Frauen in dieser Periode ist eine

analoge Erscheinung. Nach dem 40. Lebensjahre findet beim weiblichen Geschlecht ein beträchtlicher Rückgang der Erkrankungshäufigkeit statt.

Das gegenseitige Verhältniss zwischen männlichem und weiblichem Geschlecht ändert sich theilweise, wenn die Verletzungen von den Erkrankungen in Abzug gebracht werden. Es kamen auf je 100 Mitglieder Erkrankungen mit Ausschluss der Verletzungen:

	überhaupt		mit Erwerbsunfähigkeit	
im Alter von:	m.	w.	m.	w.
—15 Jahren	80·7	92·8	31.9	36·1
15—20 „	89.1	110·7	27·5	36·5
20—30 „	86·9	116·0	27·5	36·0
30—40 „	91.1	126·2	35·3	44·8
40 - 50 „	98·5	103·0	43.5	37·7
50—60 „	114·0	118·1	53·2	44·7
über 60 „	112·0	91·6	50·0	56·6

Die gesammte Erkrankungshäufigkeit (ohne Verletzungen) ist demnach beim weiblichen Geschlecht in allen Altersclassen höher als beim männlichen, mit Ausnahme der letzten, deren Ziffer aber nur aus kleinen Grundzahlen berechnet ist; bei den Erkrankungen mit Erwerbsunfähigkeit tritt dieses Ueberwiegen des weiblichen Geschlechts noch viel mehr hervor. Die hohe Erkrankungshäufigkeit beim weiblichen Geschlecht und der Altersperiode von unter 15 Jahren geht nach Ausschluss der Verletzungen bedeutend zurück.

Im Allgemeinen schwankt die Erkrankungshäufigkeit der einzelnen Altersclassen in verhältnissmässig geringen Grenzen; die Schwankungen sind viel kleiner als diejenigen der Sterblichkeit. Es starben z. B. in Preussen 1875—94 von je 1000 Personen:[1]

im Alter von:	m.	w.
15—20 Jahren	4·9	4·5
20—25 „	7·1	5·9
25—30 „	7·7	7·5
30—40 „	10·3	9·6
40—50 „	16·1	11·7
50—60 „	26.7	19·8
60—70 „	51·6	45·1

Der Wiedererkrankungscoëfficient, d. h. die Wahrscheinlichkeit für ein erkranktes Mitglied im gleichen Jahre nochmals zu erkranken, ist in den einzelnen Altersclassen nicht sehr verschieden.

---

[1] *Sanitätswesen des preuss. Staates 1892—94.* Berlin 1899. S. 10.

Es kamen auf 1 erkranktes Mitglied Krankheitsfälle (mit u. ohne Erwf.):

im Alter von:	m.	w.
—15 Jahren	1.5	1·4
15—20 „	1·6	1·7
20—30 „	1·7	1·8
30—40 „	1·7	1·8
40—50 „	1·7	1·7
50—60 „	1·8	1·8
60 u. mehr „	1·7	1·6
zusammen	1·7	1·7

Die Bedeutung eines Krankheitsfalles für das betroffene Individuum und für die Krankenkasse wechselt sehr, je nachdem derselbe die Erwerbsfähigkeit aufhebt oder nicht, und je nach der Dauer der Erwerbsunfähigkeit. Es hatten von je 100 Erkrankungen Erwerbsunfähigkeit zur Folge:

im Alter von:	m.	w.
—15 Jahren	43·5	39·8
15—20 „	34·5	33·7
20—30 „	34·5	31·1
30—40 „	42·4	35.8
40—50 „	46·8	37·2
50—60 „	48·7	38·8
über 60 „	46·0	60·7
zusammen	38·3	33·2

Man muss sich selbstverständlich hüten, aus diesen Ziffern voreilige Schlüsse zu ziehen, da die Zahl der erwerbsfähigen Kranken eine ziemlich unsichere Grösse ist und allein die Erkrankten zur Kenntniss kommen, die sich an den Arzt wenden. Immerhin ist aus diesen Zahlen der Schluss gerechtfertigt, dass beim weiblichen Geschlecht in Frankfurt viel mehr die Neigung besteht, sich an den Arzt zu wenden als bei Männern, und dass die Art der Erkrankung bei jenem viel eher noch eine Weiterbeschäftigung im Beruf zulässt. Wir werden später sehen, dass die Betheiligung des weiblichen Geschlechts gerade an den Krankheiten eine sehr grosse ist, die verhältnissmässig selten Erwerbsunfähigkeit zur Folge haben, an Chlorose, an den Krankheiten der Zähne, der Verdauungsorgane, welch' letztere häufige Begleiterscheinungen von Blutarmuth und Chlorose sind. Es sei hier nochmals darauf hingewiesen, dass das Aussetzen der Arbeit wegen Geburten in die Frankfurter Statistik nicht eingeschlossen ist.

Die Dauer einer Erkrankung wächst beträchtlich mit zunehmendem Alter, viel rascher als die Erkrankungshäufigkeit. Die Berechnungen beschränken sich auf die mit Erwerbsunfähigkeit verbundenen Erkrankungen.

Es kamen Tage der Unterstützung auf einen Krankheitsfall:

im Alter von:	m.	w.
—15 Jahren	16·9	21·3
15—20 „	19·5	22·5
20—30 „	22·3	28.6
30—40 „	25·7	34·4
40—50 „	29·8	36·2
50—60 „	35·8	50·1
60 u. mehr „	41·8	63·7
zusammen	24·7	28.1

Die Dauer der einzelnen Erkrankung ist darnach beim weiblichen Geschlecht in allen Altersclassen ganz erheblich höher. Sie nimmt ausserdem beim weiblichen Geschlecht viel rascher zu als beim männlichen.

Die wichtigste Zahl für die Krankenkassen ist die Zahl der Krankentage mit Unterstützung, die auf ein Kassenmitglied im Jahre fällt. Diese steigt sehr rasch mit zunehmendem Alter. Es kamen Unterstützungstage auf ein Mitglied:

im Alter von:	m.	w.
—15 Jahren	6·4	7·5
15—20 „	5·8	7·5
20—30 „	6·7	9·2
30—40 „	9.9	14·5
40—50 „	14·2	12·7
50—60 „	20·8	21·8
über 60 „	21·7	32.9
zusammen	8·6	9·6

Die Zahl der Krankheitstage nimmt (die jüngste Altersclasse abgerechnet) gleichmässig mit dem höheren Alter zu, nur beim weiblichen Geschlecht sehen wir mit dem 40. Jahre einen beträchtlichen Abfall; derselbe ist so gross, dass die Zahl der Krankentage im Alter von 40 bis 50 Jahren beim weiblichen Geschlecht kleiner ist als beim männlichen, während sonst in allen Altersclassen sich die gegentheilige Erscheinung zeigt.

Einen richtigen Einblick in die Verschiedenheit des Krankseins nach Geschlecht und Alter erhalten wir erst, wenn wir auch die Art der Erkrankung mit in Rechnung ziehen. Hier stellen sich sehr grosse Schwierigkeiten in den Weg. Die hauptsächlichste ist die Ungenauigkeit der Diagnosen, die z. B. eine genaue Ausscheidung der Lungentuberculose unmöglich macht, da diese Krankheit in den Krankenscheinen aus Rücksicht auf den Kranken oft mit anderen Namen bezeichnet ist, wie Lungen-

Tabelle I.

Erkrankungen bei der Frankfurter Ortskrankenkasse 1896 auf je 1000 Mitglieder mit und ohne Erwerbsunfähigkeit.

Krankheitsgruppen	Geschl.	—20	20—30	30—40	40—50	50—60	über 60	zusammen
1. Infectionskrankheiten	m.	46·1	41·4	57·9	74·6	48·0	65·3	49·1
	w.	45·5	54·7	84·0	65·3	50·8	—	55·1
2. Angina	m.	52·9	43·8	33·5	20·5	22·9	20·4	40·6
	w.	69·1	62·8	45·1	26·2	17·0	—	60·9
3. Krankheiten der Athmungsorgane	m.	119·1	133·3	158·5	189·2	275·6	261·2	147·1
	w.	107·6	142·8	177·1	161·6	180·8	250·0	134·6
4. Krankheiten der Verdauungsorgane	m.	77·6	102·3	150·0	115·9	165·3	181·6	109·1
	w.	123·0	165·7	232·7	163·8	220·3	—	155·2
5. Kr. des Herzens und Gefässsystems	m.	17·7	20·3	22·8	18·1	19·7	18·4	19·7
	w.	13·1	24·0	24·1	24·1	28·3	—	19·7
6. Krankheiten des Nervensystems	m.	25·3	33·2	38·2	36·7	42·5	36·8	32·6
	w.	49·1	57·0	76·5	83·0	67·8	—	56·9
7. Kr. der Harn- und Geschlechtsorgane	m.	21·9	39·5	23·4	18·1	11·0	20·4	28·2
	w.	29·7	69·7	79·6	54·6	38·9	—	53·1
8. Krankheiten der Bewegungsorgane	m.	86·6	87·2	136·6	191·0	260·6	206·1	114·0
	w.	69·9	81·2	132·1	163·8	192·1	—	87·7
9. Krankheiten der Haut	m.	170·3	130·5	107·1	86·7	90·6	89·8	130·0
	w.	126·8	96·8	98·5	72·1	113·0	—	108·4
10. Allgemeinkrankheiten	m.	57·8	79·3	48·3	25·5	21·3	14·3	58·4
	w.	257·7	215·9	163·5	45·9	79·1	—	216·1
11. Krankheiten der Augen	m.	82·7	65·9	56·7	119·0	101·6	153·1	76·4
	w.	65·1	58·9	49·3	102·6	124·3	—	64·0
12. Krankheiten der Ohren	m.	22·5	18·7	16·9	23·7	14·2	12·2	19·4
	w.	17·2	22·3	14·6	4·4	5·6	—	18·4
13. Zahnschmerzen u. Zahngeschwüre	m.	93·5	63·6	49·2	41·8	44·1	24·5	65·3
	w.	110·9	91·5	68·2	50·3	45·2	—	93·4
14. Unfälle und Verletzungen	m.	130·5	145·3	122·5	135·3	158·2	91·8	135·6
	w.	48·1	42·0	29·4	47·8	56·5	—	43·7
15. Ohne Krankheitsangabe	m.	8·2	10·2	16·5	23·3	22·8	16·4	12·6
	w.	9·0	17·0	16·7	13·1	22·6	—	13·9
zusammen	m.	1012·7	1014·5	1038·1	1119·4	1298·4	1213·3	1038·1
	w.	1141·8	1202·3	1291·4	1078·6	1237·3	—	1181·1

Tabelle II.

Erkrankungen bei der Frankfurter Ortskrankenkasse 1896 auf je 1000 Mitglieder mit Erwerbsunfähigkeit.

Krankheitsgruppen	Geschl.	—20	20—30	30—40	40—50	50—60	über 60	zusammen
1. Infectionskrankheiten	m.	35·7	29·5	42·5	62·2	40·1	55·3	37·1
	w.	34·4	39·8	52·4	48·0	28·3	—	39·6
2. Angina	m.	24·2	17·1	12·6	11·7	9·4	10·2	17·1
	w.	35·4	30·3	22·0	15·3	11·8	—	30·4
3. Krankheiten der Athmungsorgane	m.	42·3	54·1	76·3	95·8	131·5	143·4	63·4
	w.	45·1	58·6	85·9	69·8	90·4	—	57·2
4. Krankheiten der Verdauungsorgane	m.	28·9	35·2	53·4	52·2	78·7	77·9	40·6
	w.	53·2	63·4	89·1	145·9	84·7	—	61·0
5. Kr. des Herzens und Gefässsystems	m.	7·2	7·2	10·0	9·5	11·8	12·3	8·2
	w.	3·8	9·9	9·4	13·1	22·6	—	7·8
6. Krankheiten des Nervensystems	m.	5·8	8·6	12·4	13·4	22·0	18·5	9·7
	w.	11·1	11·5	11·5	21·9	39·5	—	12·4
7. Kr. der Harn- und Geschlechtsorgane	m.	6·5	8·9	5·9	3·9	4·7	8·2	7·0
	w.	10·4	22·5	31·5	24·0	11·8	—	18·4
8. Krankheiten der Bewegungsorgane	m.	39·1	41·4	71·3	116·9	162·2	118·8	58·9
	w.	32·1	34·3	53·5	78·6	96·0	—	38·6
9. Krankheiten der Haut	m.	53·1	37·3	40·0	35·4	40·9	36·9	41·7
	w.	40·5	24·8	39·8	39·3	45·2	—	33·9
10. Allgemeinkrankheiten	m.	15·8	20·0	12·4	9·1	6·3	4·1	15·6
	w.	80·8	49·9	32·5	15·3	11·3	—	58·0
11. Krankheiten der Augen	m.	11·2	9·4	6·7	11·2	11·8	6·2	9·6
	w.	6·9	5·1	5·2	6·5	5·6	—	5·8
12. Krankheiten der Ohren	m.	3·8	1·0	1·8	3·0	—	—	2·0
	w.	1·0	2·8	2·1	—	—	—	1·8
13. Zahnschmerzen u. Zahngeschwüre	m.	4·3	3·3	1·6	2·2	2·4	—	3·1
	w.	6·6	4·1	7·3	—	—	—	5·1
14. Unfälle und Verletzungen	m.	79·2	74·0	85·0	90·1	101·5	59·4	79·3
	w.	24·5	14·0	15·9	24·0	34·0	—	19·2
15. Ohne Krankheitsangabe	m.	2·5	2·7	6·7	8·6	9·4	8·2	4·2
	w.	3·0	3·9	5·2	—	—	—	3·6
zusammen	m.	359·6	349·7	438·6	525·2	633·0	559·4	397·5
	w.	388·8	374·4	463·3	401·7	480·2	—	392·8

katarrh, chronisches Lungenleiden u. s. w.[1] Abscesse, Panaritien, Phlegmonen aller Art sind häufig Folgen von Verletzungen, pflegen aber mit den Hautkrankheiten vereinigt zu werden. Aehnliche Beispiele für ungenaue Diagnosen giebt es noch viele. Ein Sammelname für alles Mögliche ist die Rubrik Rheumatismus.

Wir geben in Tabelle I und II die Ziffern für die Häufigkeit, mit welcher die männlichen und weiblichen Mitglieder der Frankfurter Ortskrankenkassen in den verschiedenen Altersclassen von den einzelnen Krankheitsgruppen befallen werden, und zwar für die Erkrankungen überhaupt und für die Erkrankungen mit Erwerbsunfähigkeit. Wir hielten uns dabei im Ganzen an die Eintheilung der Frankfurter Krankheitstafeln, doch haben wir die Angina von den Erkrankungen der Athmungsorgane und die Zahnkrankheiten von denen der Verdauungsorgane abgetrennt. Zu den Allgemeinkrankheiten gehören Chlorose, Scrophulose, Syphilis, Bleivergiftung u. a. Die wenig zahlreichen Krankheiten der Leber und des Bauchfells sind unter die Krankheiten der Verdauungsorgane, die Geschwüre und Abscesse unter die der Haut aufgenommen.

1. Die Infectionskrankheiten sind beim männlichen Geschlecht im Alter von 40 bis 50, beim weiblichen im Alter von 30 bis 40 Jahren am häufigsten; ihre Zahl ist deshalb nicht ganz sicher, weil die Influenza, die an Zahl die anderen weitaus überragt, gegen die übrigen acuten Lungenkrankheiten nicht immer ganz leicht abzugrenzen ist. Wir werden sie daher bei der Erkrankung der Athmungsorgane nochmals erwähnen. Die nächst häufigen Infectionskrankheiten sind der acute Gelenkrheumatismus und das Erysipel. Es kamen auf je 1000 Mitglieder Erkrankungen an Gelenkrheumatismus:

	überhaupt		mit Erwerbsunfähigkeit	
im Alter von:	m.	w.	m.	w.
—20 Jahren	5·2	5·8	4·7	5·1
20—30 „	5·2	4·6	4·2	3·0
30—40 „	6·9	5·2	4.9	2·1
40—50 „	14·6	4·3	12·1	2·1
50—60 „	9·4	11·1	8·7	—
über 60 „	6·1	—	6·1	—

Es mag dabei erwähnt werden, dass die Wiederholung einer Erkrankung, die zweifellos als fortgesetzte Erkrankung anzusehen war, mit

[1] W. Friedrich (Zur Frage der Lungenerkrankungen unter den industriellen Arbeitern. *Archiv für Unfallheilkunde.* Stuttgart 1899. Bd. III. S. 1) hat bei einer Untersuchung mit dem Material der Budapester Krankenkasse die als Lungenkatarrhe bezeichneten Erkrankungen, die länger als 6 Wochen dauerten, zur Tuberculose gerechnet. Das Verfahren ist natürlich nicht einwandfrei.

der ersten Erkrankung zusammen nur als ein Krankheitsfall in den Frankfurter Krankheitstabellen berechnet ist. Die mit Erwerbsfähigkeit verbundenen Fälle von Gelenkrheumatismus sind wahrscheinlich grössten Theils Gelenkschmerzen bei Personen, die früher diese Krankheit durchgemacht haben. Auffallend ist die bedeutende Steigerung der Erkrankungen an Gelenkrheumatismus im Alter von 40 bis 60 Jahren beim männlichen Geschlecht; eine ähnliche findet sich beim weiblichen Geschlecht bei 50 bis 60 Jahren. Es wird sich fragen, ob hier nicht Fälle von Gicht oder chronischem Gelenkrheumatismus mit einbezogen wurden. Abgesehen von der Altersclasse unter 20 Jahren ist der acute Gelenkrheumatismus in allen Altersclassen beim Manne häufiger als beim Weibe.

Erkrankungen an „Rose“ kommen auf je 1000 Mitglieder:

	überhaupt		mit Erwerbsunfähigkeit	
im Alter von:	m.	w.	m.	w.
—20 Jahren	3·6	4·3	2·1	2·5
20—30 „	3·0	4·8	2·3	2·7
30—40 „	4·1	7·3	3·2	3·1
40—50 „	6·5	—	5·2	—
50—60 „	3·2	—	3·1	—
über 60 „	8·2	—	6·1	—

Hinsichtlich der auffallend häufigen Erwerbsfähigkeit bei „Rose“ muss man annehmen, dass manche leichte Phlegmonen, als „Rothlauf“ benannt, in diese Rubrik herein kamen, denn wirkliches Erysipel wird kaum ohne Erwerbsunfähigkeit verlaufen; die Zunahme nach dem 60. Lebensjahr beim Manne ist auf die Häufigkeit des Erysipels des Unterschenkels bei Stauungserscheinungen zurückzuführen.

Andere Infectionskrankheiten sind nicht sehr häufig; genannt sind 7 Fälle von Masern, 35 von Scharlach, 108 von Diphtherie, 23 von Typhus und gastrischem Fieber (nur 19 mit Erwerbsunfähigkeit!), ausserdem 92 Fälle sonstiger nicht namentlich aufgeführter Infectionskrankheiten.

Die acuten Infectionskrankheiten spielen demnach bei der Frankfurter Krankenkasse nur eine ganz untergeordnete Rolle. Neben der Influenza tritt der Gelenkrheumatismus am häufigsten auf und im Hinblick auf die lange Dauer dieser Krankheit und auf die Häufigkeit ihrer schweren Folgen ist es sowohl im Interesse der Kranken als der Krankenkassen sehr bedauerlich, dass wir prophylaktisch gegen diese Krankheit nicht vorgehen können.

2. Die Angina nimmt bei beiden Geschlechtern mit zunehmendem Alter ab; das weibliche Geschlecht consultirt wegen derselben den Arzt viel häufiger als das männliche, sie verursacht in weniger als der Hälfte der Fälle Erwerbsunfähigkeit.

3. Die Krankheiten der Athmungsorgane nehmen mit dem höheren Alter ganz bedeutend zu; weitaus am häufigsten sind die Bronchialkatarrhe. Die Unsicherheit der Diagnose Lungenschwindsucht haben wir schon oben besprochen; was von Bronchialkatarrh, Rippenfellentzündung u. a. hierher zu ziehen ist, lässt sich nicht bemessen. Nach den vorliegenden Zahlen kamen auf je 1000 Mitglieder Erkrankungen an:

		-20	20-30	30-40	40-50	50-60	über 60 Jahr.
Lungenschwindsucht .	m. G.	4·7	8·5	11·2	6·0	5.5	4·1
" .	w. G.	4·8	5·5	8.4	2·3	(11·1)	—
Lungenentzündung . .	m. G.	1.7	3·3	6·5	3·9	3·9	8·2
" . .	w. G.	1·5	1·8	3·2	—	—	—
Rippenfellentzündung .	m. G.	6·0	6·9	6·3	8·2	6·3	4·1
" .	w. G.	2·5	7·8	10·5	8·7	5·5	—
Bronchialkatarrh, Katarrh	m. G.	104·0	111·4	131·9	161·2	242·5	217·2
" "	w. G.	96·4	123·7	146·3	147·8	138·9	216·7
Influenza	m. G.	28.7	26·7	41·7	51·7	33·8	43·0
"	w. G.	24·0	36·5	61·0	60·9	38·9	—

Wie verschieden selbst Diagnosen, wie Lungen- und Brustfellentzündung, aufzufassen sind, geht daraus hervor, dass nicht alle daran Erkrankten auch zugleich erwerbsunfähig sind. Es erkrankten mit Erwerbsunfähigkeit auf je 1000 Mitglieder an:

		-20	20-30	30-40	40-50	50-60	über 60 Jahr.
Lungenschwindsucht .	m. G.	2·5	6·1	9·1	4·7	3·9	4·1
" .	w. G.	3·8	3·2	6·3	2·2	(5·5)	—
Lungenentzündung . .	m. G.	1·3	3·1	5·7	3·9	3·1	8·2
" . .	w. G.	1·5	1·8	3·2	—	—	—
Rippenfellentzündung .	m. G.	3·5	3·3	3·8	5·6	3·1	4·1
" .	w. G.	2·0	5·7	7·4	6·5	5·5	—
Bronchialkatarrh, Katarrh	m. G.	33·9	40·5	56·3	76.7	111·0	114·3
" "	w. G.	37·2	44·3	64·2	60·8	66·7	83·3
Influenza	m. G.	22·7	19·1	32·5	43·1	27·5	38·8
"	w. G.	17·2	26·4	39·0	45·6	27·8	—

Auffallend ist das Hervortreten der Lungenschwindsucht beim männlichen Geschlecht im Alter von 20 bis 50 Jahren, also zur Zeit der Haupterwerbsthätigkeit, und das bedeutende Ueberwiegen desselben in dieser Zeit über das weibliche Geschlecht; es entspricht dies den gewöhnlichen Erfahrungen von der Gefährlichkeit der Tuberculose für das kräftige Mannesalter. Die Erkrankungen an Lungenentzündung sind bei beiden

Geschlechtern im Alter von 30 bis 40 Jahren am häufigsten. Bei Rippenfellentzündung ist eine grosse Anzahl Erkrankter erwerbsfähig (Pleuritis sicca); die grössere Häufigkeit dieser Krankheit beim weiblichen Geschlecht während der Hauptgebärzeit erklärt sich eben durch letztere. Die Ziffern des Bronchialkatarrhs nehmen regelmässig mit dem höheren Alter zu, nur beim weiblichen Geschlecht nimmt in der Altersperiode von 40 bis 50 Jahren wie bei vielen anderen Krankheiten die Höhe der Promillezahlen ab. Die Curve der Erkrankungen an Influenza verläuft unregelmässig; es ist anzunehmen, dass dies nur durch die Unsicherheit der Diagnose bedingt ist.

4. Die Krankheiten der Verdauungsorgane werden bei beiden Geschlechtern mit zunehmendem Alter häufiger, nur im Alter von 40 bis 50 Jahren tritt ein erheblicher Rückgang im Verlauf der sonst regelmässig aufsteigenden Curve ein. Die Frankfurter Krankheitstabellen unterscheiden Magen- und Darmkatarrhe, Gastricismen und andere Darmerkrankungen, eine feste Trennung ist hierbei nicht möglich. Die Erkrankungen des Bauchfells und der Leber sind so wenig zahlreich, dass sie sich statistisch nicht verwenden lassen. Die Erkrankungen sind beim weiblichen Geschlecht häufiger als beim männlichen, mit Ausnahme der Altersperiode von 40 bis 50 Jahren, es hängt dies damit zusammen, dass Blutarmuth und Chlorose, eine so häufige Erscheinung beim weiblichen Geschlecht in der Entwickelungs- und Gebärperiode, ganz gewöhnlich mit Störungen der Magen- und Darmfunctionen einhergehen.

5. Die Erkrankungen des Herz- und Gefässsystems umfassen zwei ganz verschiedenartige Dinge, da die Erkrankungen der Lymphgefässe stets Folge von Verletzungen, Geschwüren u. s. w. sind. Trennen wir letztere ab, so kommen auf je 1000 Mitglieder Krankheiten des Herzens und der Blutgefässe:

	überhaupt		mit Erwerbsunfähigkeit	
im Alter von:	m.	w.	m.	w.
—20 Jahren	13·6	10·4	5·1	3·0
20—30 „	14·0	22·3	4·4	9·0
30—40 „	16·4	24·2	6·7	9·5
40—50 „	15.9	19.5	7·8	10·9
50—60 „	15·7	16·7	9·4	11·1
über 60 „	14·3	—	10·2	—

Die häufigsten hierher gehörenden Erkrankungen sind (besonders beim weiblichen Geschlecht) Krampfadern und Venenentzündungen.

6. Die Krankheiten des Nervensystems sind beim weiblichen Geschlecht viel häufiger als beim männlichen. Die Unsicherheit der

Diagnosen und die Seltenheit der einzelnen Erkrankungen z. B. der Rückenmarksleiden lässt keine statistische Bearbeitung zu; nur die unter dem Namen „neurologische Beschwerden" zusammengefasste Krankheitsform soll hier berechnet werden. Auf je 1000 Mitglieder sind daran erkrankt:

im Alter von:	überhaupt		mit Erwerbsunfähigkeit	
	m.	w.	m.	w.
—20 Jahren	14·4	30·0	2·4	4·5
20—30 „	15·1	37·0	2·5	3·7
30—40 „	15·8	38·9	4·3	3·1
40—50 „	15·5	36·9	3·9	4·4
50—60 „	11·8	11·1	3·1	11·1
über 60 „	14·3	—	2·0	—

7. Die Krankheiten der Harn- und Geschlechtsorgane werden beim Mann mit dem höheren Alter seltener, erst nach dem 60. Lebensjahre steigt die Verhältnisszahl wieder ein wenig; beim weiblichen Geschlecht nehmen sie bis zum 40. Jahre zu und dann rasch wieder ab. Die Ursachen der letzteren Erscheinung sind klar. Die Zahl der Nierenerkrankungen sind nur klein, es wurden überhaupt Nierenleiden beobachtet (bei beiden Geschlechtern):

im Alter von:	zusammen	mit Erwerbsunfähigkeit
—20 Jahren	12	7
20—30 „	8	10
30—40 „	9	3
40—50 „	3	2
50—60 „	3	3

Durch die Erkrankungen der Blase wird die Erwerbsfähigkeit des Mannes auffallend selten beeinflusst; es kamen solche auf je 1000 Mitglieder:

im Alter von:	überhaupt		mit Erwerbsunfähigkeit	
	m.	w.	m.	w.
—20 Jahren	7·3	2·8	1·5	0·5
20—30 „	13·0	6·7	1·1	2·3
30—40 „	10·6	12·6	1·2	4·2
40—50 „	10.8	(2·2)	1·7	—
50—60 „	5·5	(5·5)	0·8	—
über 60 „	10·2	—	4·1	—

Krankheiten der Geschlechtsorgane sind beim weiblichen Geschlecht sehr häufig, bei dem sie während der Gebärperiode eine Hauptrolle spielen; beim Mann bedingt die Häufigkeit der Gonorrhöe die Grösse der Zahlen; leider ist letztere nicht getrennt aufgeführt. Es kamen auf 1000 Mitglieder Erkrankungen der Geschlechtsorgane:

im Alter von:	überhaupt m.	überhaupt w.	mit Erwerbsunfähigkeit m.	mit Erwerbsunfähigkeit w.
—20 Jahren	13.7	25·2	4·4	9·1
20—30 „	25·4	61·6	7·0	19·8
30—40 „	11·8	63·2	4·3	26·3
40—50 „	6·5	50·0	1·7	21·7
50—60 „	3·1	27·8	1·5	11·1
über 60 „	10·2	—	4·1	—

8. Bei den Erkrankungen der Bewegungsorgane ist der acute Gelenkrheumatismus mit Recht abgetrennt worden. Die Zunahme der Erkrankungen mit dem Alter ist eine sehr bedeutende. Die Frankfurter Statistik unterscheidet Rheumatismus, entzündliche Affectionen der Knochen und Gelenke und andere Krankheiten der Bewegungsorgane. Da bei der Ungenauigkeit der Diagnosen Rheumatismus, chronischer Gelenkrheumatismus, Gicht u. s. w. unter diesen Dingen recht verschiedene Krankheiten rubricirt werden, wollen wir nur untersuchen, wie sich die unter dem Namen Rheumatismus vereinigten Krankheiten nach dem Alter verhalten. Auf je 1000 Mitglieder waren als damit erkrankt eingetragen:

im Alter von:	überhaupt m.	überhaupt w.	mit Erwerbsunfähigkeit m.	mit Erwerbsunfähigkeit w.
—20 Jahren	58·7	47·8	27·9	23·8
20—30 „	66·7	61.1	31·9	27·8
30—40 „	116.5	101·0	61·8	44·2
40—50 „	165.5	152·2	100·9	76·1
50—60 „	225·9	155·5	143·3	88·9
über 60 „	191·8	—	106·1	—

9. Unter den Erkrankungen der Haut ist Verschiedenes zusammengefasst. Was unter dem Namen „entzündliche Hautaffection“ alles verstanden wird, ist nicht angegeben; jedenfalls neben acuten Hautausschlägen auch die Phlegmonen. Sicherer sind die Gruppen: chronische Hautausschläge, Krätze, Geschwüre und Abscesse. Ein grosser Theil der Erkrankungen beeinflusst die Erwerbsfähigkeit nicht. Auf je 1000 Mitglieder erkrankten beim männlichen Geschlecht:

im Alter von:	chronische Hautausschläge überh.	chronische Hautausschläge erw.-unf.	Krätze überh.	Krätze erw.-unf.	Geschwüre u. Abscesse überh.	Geschwüre u. Abscesse erw.-unf.
—20 Jahren	39·1	5·8	11·4	5·9	42·3	11·3
20—30 „	32·1	4·1	10·0	3·9	33·3	8·6
30—40 „	23·0	2·8	3·2	1·6	33·5	14.6
40—50 „	16·4	3·0	2·1	0·8	25·4	11·2
50—60 „	21·3	3·1	2·3	0·8	22·8	12.6
über 60 „	30·6	10·2	2·0	—	24·5	10·2

Beim weiblichen Geschlecht:

	chronische Hautausschläge		Krätze		Geschwüre u. Abscesse	
im Alter von:	überh.	erw.-unf.	überh.	erw.-unf.	überh.	erw.-unf.
—20 Jahren	33·7	7·6	4·8	1·3	27·6	8·3
20—30 „	22·7	4·8	3·9	1·4	24.1	5·7
30—40 „	22·1	6·3	—	—	26·3	10·5
40—50 „	19·6	4·3	—	—	34·8	23·9
50—60 „	16·7	16·7	—	—	61·1	16·7

Die Zahl der Erkrankungen an Geschwüren und Abscessen nimmt beim männlichen Geschlecht mit dem Alter ab, beim weiblichen dagegen zu; bei beiden führen sie mit zunehmendem Alter viel häufiger zur Erwerbsunfähigkeit als in früheren Jahren; die chronischen Hautausschläge nehmen mit dem Alter ab, werden aber nach dem 60. Lebensjahre, doch wohl vor allem in Folge der chronischen Ekzeme der unteren Extremitäten, wieder häufiger. Wie leicht begreiflich, ist die Krätze in den jüngeren Altersclassen verbreiteter; da die Behandlung meist nur 1 bis 2 Tage dauert, so wird bei der üblichen Carenzzeit nur in weniger als der Hälfte der Fälle Krankenunterstützung gewährt oder Spitalbehandlung eingeleitet.

10. Die Allgemeinkrankheiten nehmen mit dem höheren Alter ab. Von denselben ist die Scrophulose, eine Krankheit, die mehr dem Kindesalter angehört, nur vor dem 20. Lebensjahre zahlreicher vertreten. Beim männlichen Geschlecht ist die Syphilis, beim weiblichen die Blutarmuth und Bleichsucht die häufigste Erkrankung dieser Gruppe. Auch die Erkrankungen von Männern an Bleivergiftung sind nicht gerade selten. Von den unter Scrophulose oder Anämie rubricirten Krankheiten werden manche zur Tuberculose gehören. Es kamen auf je 1000 Mitglieder männlichen Geschlechts Erkrankungen an:

	Scrophulose u. Anämie		Syphilis		Bleivergiftung	
im Alter von:	überh.	erw.-unf.	überh.	erw.-unf.	überh.	erw.-unf.
—20 Jahren	20·4	5·6	30·8	5·0	3·8	3·5
20—30 „	11·8	3·5	57.9	9·2	6·8	5·1
30—40 „	7·1	1.2	26·0	3·6	7.7	6·7
40—50 „	5·2	1·3	7·3	1·3	6·9	4·7
50—60 „	5.5	—	5.5	0·8	3·9	3·1
über 60 „	10·2	—	2·0	—	—	—

Bei der Bleivergiftung wäre eine Beziehung nur zu den Berufen, die einer solchen aussetzen, wünschenswerth; dies lässt sich natürlich nur schwer durchführen, da Arbeiter bei den verschiedenartigsten Gewerben und Handelsgeschäften mit Blei in Berührung kommen. Die Zahlen sind

jedenfalls nur als Minimalzahlen zu betrachten, da eine Anzahl von Bleikoliken, Bleianämieen u. dergl. unter anderen Diagnosen laufen. Beim weiblichen Geschlecht ist Anämie und Chlorose ungemein häufig; es erkrankten hieran von 1000 weiblichen Mitgliedern:

im Alter von:	überhaupt	mit Erwerbsunfähigkeit
—20 Jahren	238·0	72·1
20—30 „	192·2	42·3
30—40 „	145·3	25·3
40—50 „	34·8	13·0
50—60 „	61·1	5·5

Die anderen hierher gezogenen Krankheiten, Syphilis und Scrophulose sind beim weiblichen Geschlecht nur mit sehr kleinen Zahlen vertreten.

11. Die Augenkrankheiten sind vor dem 40. Lebensjahre erheblich seltener als in den späteren Lebensjahren; doch zeigt die Curve keinen gleichmässigen Verlauf, denn sie nehmen bis zum 40. Jahre ab und steigen dann plötzlich an; es wiederholt sich dies bei beiden Geschlechtern. Es handelt sich meist nur um leichte Erkrankungen (Bindehautkatarrhe), die entweder nur ganz kurze oder gar keine Arbeitsunfähigkeit verursachen. Diese hohe Erkrankungsziffer hängt auch damit zusammen, dass der Arzt bei allen Affectionen des Auges und seiner Umgebung theils wegen der Lästigkeit der Erscheinungen, theils wegen der Sorge für die Erhaltung des Auges sehr häufig zu Rathe gezogen wird.

12. Die Ohrenerkrankungen sind viel weniger häufig und haben ebenfalls nur selten Erwerbsunfähigkeit zur Folge. Der Ohrthrombus ist bei manchen Berufen eine häufige Erscheinung.

13. Zahnschmerzen und Zahngeschwüre nehmen mit zunehmendem Alter an Häufigkeit ab; das weibliche Geschlecht ist in allen Altersclassen mehr befallen als das männliche; die Arbeitsfähigkeit wird selten dadurch aufgehoben.

14. Unfälle und Verletzungen betreffen das männliche Geschlecht fast um das Dreifache mehr als das weibliche; die Unterschiede zwischen den einzelnen Lebensaltern sind vor dem 60. Lebensjahre nicht sehr gross; nach demselben werden die Unfälle seltener, da älteren Leuten weniger mit Gefahren verbundene Arbeiten vertraut werden.

2. Bockenheimer Ortskrankenkasse.

Zum Vergleich mit den Frankfurter Ortskrankenkassen können die Ergebnisse der Statistik der Bockenheimer Ortskrankenkasse, die ebenfalls in den Frankfurter Krankheitstabellen enthalten ist, herangezogen werden.

Sie ist erheblich kleiner als die Frankfurter Kassen; dagegen stehen für sie die Ziffern von 2 Jahren (1896 und 1897) zu Gebote. Wir geben im Folgenden stets die Mittel aus den beiden Jahren. Da die weiblichen Mitglieder nur sehr wenig zahlreich vertreten sind, konnten die Verhältnissziffern nur für die männlichen Mitglieder berechnet werden. Die durchschnittliche Mitgliederzahl war:

im Alter von:	m.	w.	im Alter von:	m.	w.
—15 Jahren	137	33	40—50 Jahren	563	108
15—20 „	786	282	50—60 „	231	55
20—30 „	1436	308	über 60 „	96	29
30—40 „	858	133	ohne Angabe	15	8
			zusammen	4122	956

im Alter von:	Erkrankungen auf 100 Mitglieder überh.	erw.-unf.	auf 1 Mitglied Krankheitstage mit Unterstützung	Dauer eines Krankheitsfalles mit Unterstützung in Tg.
—15 Jahren	118·2	68·6	7·1	10·3
15—20 „	130·0	63·0	7·7	12·5
20—30 „	125·5	54·6	6·7	12·3
30—40 „	131·3	61·6	8·4	13.9
40—50 „	139·1	66·4	11·8	17·9
50—60 „	148·0	68·2	13·2	19·4
über 60 „	143·7	76·0	19·9	26·0
zusammen	130·6	60·7	8·6	14·3

Bei der Gesammtzahl der weiblichen Mitglieder betrug

die Erkrankungshäufigkeit im Ganzen . .	146·4,
„ „ bei Erwerbsunfähigkeit	57.1,
„ Zahl der Krankentage pro Mitglied . .	9·8,
„ Dauer eines Krankheitsfalles	17·3.

Die Zahl der Erkrankungen mit und ohne Erwerbsunfähigkeit ist erheblich höher als bei der Frankfurter Kasse. Worin die Ursachen hiervon zu suchen sind, ist nicht ohne Weiteres klar. Es kommt hierbei in Betracht, dass bei der Bockenheimer Kasse die Zahl der Erkrankungen auf eine erkrankte Person grösser ist als bei der Frankfurter Kasse. Es kommen Krankheitsfälle auf eine erkrankte Person:

	m.	w.
Frankfurter Kasse	1.7	1·7
Bockenheimer Kasse	1·8	1·9

Es werden also bei der letzten Kasse manche Recidive als Neuerkrankungen aufgeführt sein, die in Frankfurt mit der anfänglichen Krankheit zusammen als eine Erkrankung eingetragen wurden. Hierfür spricht auch, dass die Dauer der einzelnen Erkrankung in allen Altersclassen viel kürzer ist als bei der Frankfurter Kasse, trotzdem die Unterstützungsdauer bei beiden die gleiche ist (26 Wochen) und hinsichtlich der Carenzzeit keine Unterschiede bestehen. Ferner hat das Jahr 1897 einen höheren Krankenstand als 1896, auf welch' letzteres Jahr die Frankfurter Statistik sich allein bezieht. Die Dauer der Krankenunterstützung pro Mitglied dagegen ist für die Gesammtsumme der Mitglieder bei beiden Kassen gleich gross, nur bei den weiblichen Mitgliedern der Bockenheimer Kasse ganz wenig höher.

Tabelle III.

Erkrankungen bei der Bockenheimer Ortskrankenkasse 1896 und 1897 auf je 1000 Mitglieder mit Erwerbsunfähigkeit.

Krankheitsgruppe	Männliches Geschlecht					Alle Alter	
	—20	20—30	30—40	40—50	50—60	m.	w.
1. Infectionskrankheiten . . .	80·2	74·9	97·9	105·7	119·0	88·2	98·8
2. Angina	51·5	30·3	39·6	16·0	10·8	33·5	49·7
3. Krankheit. d. Athmungsorgane	67·7	74·5	80·4	95·0	121·2	80·7	59·1
4. Krankh. d. Verdauungsorgane	61·8	84·3	79·8	92·4	88·7	81·9	113·0
5. Kr. d. Herzens u. Gefässsyst.	8·1	4·9	4·7	5·3	17·3	6·4	8·9
6. Krankh. des Nervensystems .	11·3	7·6	9·9	16·9	13·0	10·8	20·4
7. Kr. d. Harn- u. Geschlechtsorg.	3·2	9·1	3·5	5·3	4·4	5·9	20·4
8. Kr. der Bewegungsorgane .	50·9	49·4	95·0	127·0	134·2	75·2	49·2
9. Krankheiten der Haut . . .	83·4	56·4	55·3	49·7	62·7	61·2	38·2
10. Allgemeinkrankheiten . . .	16·8	11·8	10·5	3·6	4·4	10·8	48·1
11. Krankheiten der Augen . .	14·6	17·1	16·9	8·9	13·0	15·2	10·4
12. Krankheiten der Ohren . .	6·0	3·1	2·9	—	—	3·0	1·0
13. Zahnschmerzen u. -geschwüre	9·8	7·0	4·7	4·4	—	6·2	4·2
14. Unfälle und Verletzungen .	157·6	107·9	94·4	123·4	88·7	116·7	41·8
15. Ohne Krankheitsangabe . .	9·8	8·0	21·0	10·7	4·4	11·7	8·4
zusammen	632·7	546·3	616·5	664·3	681·8	607·4	571·6

Die Häufigkeit der einzelnen Krankheiten in den verschiedenen Altersclassen ist für das männliche Geschlecht in Tabelle III berechnet; eine Berechnung der Ziffern für die mehr als 60jährigen unterblieb wegen der kleinen Grundzahlen. Es mögen ausserdem noch für einige Krankheiten

die Ziffern folgen. Es kamen auf 1000 männliche Mitglieder Erkrankungen an:

im Alter von:	Influenza	Acuter Gelenkrheumatismus	Rheumatismus	Geschwüre und Abscesse
—20 Jahren	63·9	6·5	28·7	24·9
20—30 „	62.7	5·2	42·8	18.1
30—40 „	85.6	5·2	84·5	22·7
40—50 „	88·8	9·8	116·3	21·3
50—60 „	101·7	15·1	112·5	28·1

Gegenüber den Ziffern der Frankfurter Kasse fällt auf, dass sie fast durchgängig bei der Bockenheimer Kasse grösser sind, besonders gilt dies hinsichtlich der Influenza, trotzdem die Erkrankungen an Bronchialkatarrhen ebenfalls viel häufiger sind, und hinsichtlich der Unfälle und Verletzungen. Mit den letzteren muss man auch das erhebliche Mehr der Erkrankungen an Geschwüren und Abscessen erklären. Weitere Vergleiche zu machen geht nicht an, da wir eben gesehen haben, dass hinsichtlich der Dauer einer Krankheit und der Häufigkeit der Erkrankung eines und desselben Individuums erhebliche Verschiedenheiten zwischen den beiden Kassen bestehen.

3. Die Ergebnisse der Krankheitsstatistik der Krankenkassen in Oesterreich 1891 bis 1895.[1]

In Oesterreich sind die Krankenkassen verpflichtet, alljährlich krankheitsstatistische Formulare auszufüllen. Diese sind derart eingerichtet, dass darin die von den Krankenkassen gesammelten Daten über die Erkrankungs- und Sterblichkeitsverhältnisse (einschliesslich der Zahl der beobachteten Personen) einerseits getrennt nach Geburtsjahr und Geschlecht (Formular I), andererseits getrennt nach verschiedenen Krankheitsformen und Beschäftigungsarten (Formular II) nachgewiesen werden. Schon für das Jahr 1890 wurden diese Daten bearbeitet; in der unten angegebenen Veröffentlichung wurden die aus Formular I gewonnenen Nachweise für 5 Jahre (1891 bis 1895) zusammengefasst. Es wurden dabei nur diejenigen Kassen ausgewählt, deren Berichte als zuverlässig angesehen werden konnten. Die Berechnung der Mitgliederzahlen wurde aus den Anfangs- und Endbeständen jedes Jahres unter Verwendung eines aus der monatlichen Bewegung des Mitgliederstandes gewonnenen Correctionsfactors berechnet. Die Erkrankungen kommen nur in soweit zur statistischen

[1] Nachträgliche Mittheilungen über die Ergebnisse der Krankheitsstatistik der Krankenkassen in den Jahren 1891—95. Altersaufbau der versicherten Arbeiterschaft, sowie deren Erkrankungs- und Sterblichkeitsverhältnisse nach Alter und Beruf. Wien 1900.

Verwerthung, als sie eine Unterstützung seitens der Krankenkasse zur Folge haben. Krankengeld wird in Oesterreich nur für die länger als drei Tage dauernden, mit Erwerbsunfähigkeit verbundenen Krankheitsfälle gewährt, und zwar bis zur Dauer von 20 Wochen. Die einzelnen Kassen gehen nur selten darüber hinaus.

Es kamen im Mittel pro Jahr zu statistischer Beobachtung:

im Alter von:	männl. Mitglieder	weibl. Mitglieder
—15 Jahren	44 903	21 275
15—20 „	211 059	96 510
20—30 „	392 427	141 502
30—40 „	291 780	68 063
40—50 „	185 280	38 830
50—60 „	94 052	18 725
über 60 „	34 808	6 332
zusammen	1 254 309	391 237

Auf 100 Mitglieder jeden Alters und Geschlechts kamen im Jahr Erkrankungen mit Erwerbsunfähigkeit:

im Alter von:	m.	w.
—15 Jahren	43·0	42·8
15—20 „	42·3	39.5
20—30 „	43·6	38·4
30—40 „	47·4	44·0
40—50 „	52·6	49·2
50—60 „	58·8	51·0
über 60 „	68·2	56·6
zusammen	47·4	41·9

Im Allgemeinen stimmen diese Ziffern sehr mit denen der Frankfurter Kasse überein; ein erheblicher Unterschied besteht im Alter von 15 bis 40 Jahren in der Erkrankungshäufigkeit des weiblichen Geschlechts. Hierbei ist hervorzuheben, dass in der österreichischen Statistik wie in der Frankfurter die Wöchnerinnen nicht einbezogen sind. Während nun in der genannten Periode in Frankfurt die Erkrankungshäufigkeit des weiblichen Geschlechts eine höhere ist, als die des männlichen, weist in der österreichischen Statistik das weibliche Geschlecht in allen Altersclassen günstigere Zahlen auf. Es mögen hierbei die Schädlichkeiten des Stadtlebens auf die Frau von übler Wirkung sein; jedoch ergaben die Untersuchungen über die Sterblichkeit in Stadt und Land, dass gerade der Mann viel mehr von denselben betroffen wird. Man kann auch in Anbetracht der sehr niederen Geburtsziffer in Frankfurt daran denken, dass der geschlechtliche Präventivverkehr, der dort jedenfalls auch in den Arbeiterkreisen

verbreitet ist, von übler Einwirkung auf die Gesundheit der Frau ist und hierdurch obige Erscheinung zu erklären wäre.

Es kamen ferner Krankheitstage mit Unterstützung:

	auf 1 Mitglied		auf 1 Krankheitsfall	
im Alter von:	m.	w.	m.	w.
—15 Jahren	5·4	6·2	12·6	14·5
15—20 "	5·8	6·4	13·7	16.1
20—30 "	6·3	6·9	14·3	18·0
30—40 "	7.6	8·9	15·9	20·2
40—50 "	9.6	10.6	18·6	21.6
50—60 "	12·5	12·2	21·4	23·9
über 60 "	20·3	17·7	29·8	31·3
zusammen	7·8	7·9	16·5	18·8

Die Ziffern sind erheblich kleiner als bei der Frankfurter Krankenkasse, bei welcher für die Dauer von 26 Wochen Krankenunterstützung gewährt wird. Wie bei dieser finden wir ein regelmässiges Ansteigen mit zunehmendem Alter, das viel rascher stattfindet, als bei der Erkrankungshäufigkeit. Ein Unterschied ist bei den Zahlen der Krankheitstage des weiblichen Geschlechts zwischen den beiden Kassen vorhanden; bei der Frankfurter Kasse nimmt die Zahl der Krankentage im Alter von 30 bis 40 Jahren ganz erheblich zu und nimmt dann im Alter von 40 bis 50 Jahren wieder etwas ab, so dass also die sonst regelmässig aufsteigende Curve hier eine Unterbrechung erleidet; bei den österreichischen Krankenkassen ist dies nicht der Fall: wir sehen hier kein besonderes Anschwellen der Krankheitstage im Alter von 30 bis 40 Jahren und keinen Rückgang in der folgenden Periode.

Der Wiedererkrankungscoëfficient ist bei den österreichischen Kassen kleiner als bei der Frankfurter; bei beiden ist der Unterschied zwischen den Geschlechtern sehr klein. Es kamen auf eine erkrankte Person Erkrankungen:

im Alter von:	m.	w.
—15 Jahren	1·19	1·18
15—20 "	1·19	1·20
20—30 "	1·23	1·22
30—40 "	1·26	1·22
40—50 "	1·28	1·24
50—60 "	1·30	1.25
über 60 "	1·34	1·29
zusammen	1·25	1·22

Bei den bisherigen Berechnungen sind die Unterstützungen wegen Entbindung nicht mit einbezogen worden. Es kamen jährlich:

im Alter von:	auf 100 Frauen Entbindungen	auf 1 Frau Krankheitstage wegen Entbindg.	auf 1 Entbindung Krankheitstage
—15 Jahren	0·21	0·1	26·4
15—20 „	4.54	1·2	26·8
20—30 „	14·98	4·0	26·6
30—40 „	12·31	3·2	25·8
40—50 „	2·16	0·5	25·1
50—60 „	0.08	—	26·2
über 60 „	0.01	—	23·3
zusammen	8·91	2·3	26·4

Gesetzlich steht jeder versicherten Frau vier Wochen lang nach einer Entbindung Unterstützung zu. Die Häufigkeit der Entbindungen wird abgesehen vom Lebensalter durch das Verhältniss, mit welchem die verheiratheten Frauen unter den Versicherten vertreten sind, bedingt; diese sind beim Mitgliederbestande nicht besonders ausgezählt.

4. Wiener Krankenkassen 1896.

A. Voigt[1] hat die Krankenstatistik des Jahres 1896 der Genossenschaftskassen (50 an der Zahl) und die der Allgemeinen Arbeiterkrankenkasse bearbeitet. Die erstere ist mehr eine Handwerkerkasse, die zweite umfasst vor allem die Arbeiter der mittleren und grossen Betriebe. Die Mitgliederzahlen sind bei der Allgemeinen Arbeiterkrankenkasse aus den Zahlen am Anfang und Ende des Jahres berechnet, bei den Genossenschaftskassen aus diesen und aus zwei zwischenliegenden Aufnahmen. Die gewöhnliche Unterstützungsdauer ist 20 Wochen, bei einer Anzahl Kassen erheblich länger. Die Zahl der versicherten Arbeiter war:

	bei der Allgemeinen Arbeiterkrankenkasse		bei den Genossenschaftskassen	
im Alter von:	m.	w.	m.	w.
—15 Jahren	1 469	1 217	89	502
15—20 „	7 927	5 772	12 793	4113
20—30 „	19 528	10 363	39 101	8133
30—40 „	18 976	7 225	20 193	2707
40—50 „	12 964	3 676	9 445	1123
50—60 „	6 665	2 084	4 414	555
über 60 „	2 400	682	1 418	145
unbekannt	—	—	307	18
zusammen	69 929	31 019	87 760	17 296

[1] Gesundheitsverhältnisse im Gross- und Kleinbetrieb in G. Schmoller's *Jahrb. für Gesetzgebung, Verwaltung u. Volkswirthschaft.* N. F. 1899. Bd. XXIII.

Auf 100 Mitglieder kommen Erkrankungen:

	Allgemeine Krankenkasse				Genossenschaftskassen			
	überhaupt		erwerbsunfähig		überhaupt		erwerbsunfähig	
im Alter von:	m.	w.	m.	w.	m.	w.	m.	w.
—15 Jahren	59·8	44·7	43·4	30·9	104.5	33·1	38·2	26·9
15—20 „	85.1	75·3	56·9	46·9	65·6	53·8	40·2	36·5
20—30 „	81·0	80·4	51·6	48·0	49·0	54·8	29·4	26·9
30—40 „	80·5	76·1	53·3	46·8	46·4	51·8	27·9	26·3
40—50 „	80·7	83·6	55·4	52·9	54·9	52·7	35·3	28·2
50—60 „	82·9	73·6	57·0	49·9	61·5	53·0	41·8	30·6
über 60 „	95.3	81·0	68·0	59·2	76·5	67.6	56·2	41·4
zusammen	82·7	77·9	54.3	47·9	52.9	53·4	31.8	29.5

Die Unterschiede zwischen den beiden Kassen sind bedeutend. Die Unterstützungskasse hat sehr viel freiwillige Mitglieder (Ende 1896 z. B. 44 Procent) und es mag dies zum Theil die Unterschiede bedingen. Auffallend ist die grössere Zahl der Erkrankungen des weiblichen Geschlechts bei den Genossenschaftskassen. Während ferner die Erkrankungen mit und ohne Erwerbsunfähigkeit zusammen bei den Wiener Krankenkassen weniger häufig sind als bei der Frankfurter, herrscht bei den mit Erwerbsunfähigkeit verbundenen Krankheiten das umgekehrte Verhältniss. Es kamen ferner auf je 1 Mitglied Krankentage mit Unterstützung:

	Allgemeine Krankenkasse		Genossenschaftskassen	
im Alter von:	m.	w.	m.	w.
—15 Jahren	5.3	4·5	5.1	4·7
15—20 „	7·5	7.7	7·0	6.8
20—30 „	8.0	9·4	5·8	6.4
30—40 „	10.1	9·8	7·0	6·7
40—50 „	12·2	12.2	10·0	9·4
50—60 „	15.1	11.8	13·6	8.8
über 60 „	23·1	19.9	24·6	14.6
zusammen	10·4	9.9	7·4	6·8

Die Zahl der Krankheitstage im Verhältniss zur Mitgliederzahl ist beim weiblichen Geschlecht gewöhnlich höher als beim männlichen, bei den Wiener Kassen finden wir dies dagegen nur bis zum 30. Jahre, nachher ist die Zahl der Krankheitstage beim männlichen Geschlecht die höhere.

S. 1863. — Die dortigen Untersuchungen über Erkrankungen an Tuberculose sind nicht stichhaltig, da die Diagnosen der Krankenscheine in dieser Hinsicht zu ungenau sind.

Auf 1 Erkrankung mit Arbeitsunfähigkeit kommen Krankentage:

im Alter von:	Allgem. Krankenkasse m.	w.	Genossenschaftskassen m.	w.
—15 Jahren	12·1	14·5	13·4	17·5
15—20 „	13·2	16·4	17·3	18·5
20—30 „	15·5	19·7	20·4	23·7
30—40 „	18·9	20·9	24·9	25·3
40—50 „	21·9	23·0	28·4	33·2
50—60 „	26·5	23·7	32·7	28·8
über 60 „	33·9	33·5	43·6	35·5
zusammen	19·2	20·7	23·2	23·1

Die Zunahme der Krankheitsdauer mit dem höheren Alter entspricht den gewöhnlichen Erfahrungen; auffallend ist die geringe Dauer einer Krankheit beim weiblichen Geschlecht nach dem 50. Lebensjahre, die bei unseren Untersuchungen sonst nirgends wiederkehrt.

5. Erkrankungen bei der Gesellschaft „Gegenseitigkeit“ in Leipzig 1856—1880.[1]

Die Mitglieder der Kasse setzen sich aus Gewerbetreibenden Leipzigs und seiner Vororte zusammen. Die Mitglieder werden nur nach ärztlicher Untersuchung auf ihren Gesundheitszustand aufgenommen. Krankengeld wird, unter Umständen mit Kürzungen, auf die Dauer von $1^1/_2$ Jahren ausbezahlt. Der durchschnittliche Mitgliederstand der Kasse pro Jahr betrug:

im Alter von:	m.	w.	im Alter von:	m.	m.
15—20 Jahren	34	67	40—50 Jahren	508	356
20—30 „	323	388	50—60 „	203	184
30—40 „	700	447	über 60 „	37	42
			zusammen	1805	1484

Es kamen im Mittel von 25 Jahren auf 100 Personen jeden Alters und Geschlechts Krankheitsfälle mit Erwerbsunfähigkeit:

im Alter von:	m.	w.
15—20 Jahren	29·5	20·3
20—30 „	25·6	20·8
30—40 „	24·5	19·6
40—50 „	26·1	18·8
50—60 „	28·1	18·4
über 60 „	31·7	21·5
zusammen	25·8	19·7

[1] K. Heym, Anzahl und Dauer der Krankheiten in gemischter Bevölkerung. 25 *Jahre Erfahrung der Vers.-Ges. Gegenseitigkeit in Leipzig.* 2. Aufl. 1884.

Ob beim weiblichen Geschlecht Unterstützungen im Wochenbett gegeben werden, ist nicht mitgetheilt. Die Procentzahlen der Erkrankungen sind viel kleiner als bei den bisher betrachteten Kassen; es ist dies jedenfalls vor allem auf die sorgfältige Auslese nur gesunder Personen bei der Aufnahme in die Gesellschaft zurückzuführen. Auffallend ist die geringe Zunahme mit dem Alter. Die kleineren Zahlen des weiblichen Geschlechts entsprechen denselben Verhältnissen bei anderen Kassen. Die Krankheitsdauer ist in der folgenden Zusammenstellung berechnet. Es kommen Krankheitstage mit Unterstützung:

	auf 1 Person		auf 1 Krankheitsfall	
im Alter von:	m.	w.	m.	w.
15—20 Jahren	5·7	4·4	19·3	21·6
20—30 „	5·1	6·3	19·9	30·3
30—40 „	5·9	6·5	24·0	33·4
40—50 „	8·0	7·1	30·7	37·9
50—60 „	11·0	8·2	38·9	44·4
über 60 „	14·0	11·8	44·1	55·1
zusammen	7·1	6·9	27.4	35·0

Die Dauer einer Erkrankung ist in allen Altersperioden beim weiblichen Geschlecht erheblich höher als beim männlichen, besonders vom 20. bis 40. Lebensjahre; die Zahl der Krankheitstage, die auf ein Mitglied treffen, ist beim weiblichen Geschlecht nur in dieser Altersperiode höher als beim Mann, in den anderen niederer, während wir in der österreichischen und Frankfurter Statistik durchgehends höhere Zahlen für das weibliche Geschlecht finden.

Nach dem bisher Gesagten ergiebt sich von selbst, dass auch der Wiedererkrankungscoëfficient kleiner sein muss als bei den genannten Kassen. Es kamen auf eine erkrankte Person Erkrankungen:

im Alter von:	m.	w.
15—20 Jahren	1·14	1·12
20—30 „	1·15	1·15
30—40 „	1·18	1·15
40—50 „	1·21	1·14
50—60 „	1·21	1·13
über 60 „	1·27	1·12
zusammen	1·19	1·14

Von besonderem Interesse ist eine Berechnung Heym's über die Zahl der Krankheiten bei verschiedener Dauer derselben. Bei 10000 Personen jeden Geschlechts dauert die Krankheit:

Dauer		bei Männern		bei Frauen
1— 6 Tage	bei	1704 Männern	und bei	856 Frauen,
7—13 „	„	3038 „	„ „	2216 „
14—20 „	„	1637 „	„ „	1734 „
21—27 „	„	952 „	„ „	1246 „
28—34 „	„	659 „	„ „	841 „
35—41 „	„	413 „	„ „	637 „
42—48 „	„	295 „	„ „	435 „
49—55 „	„	204 „	„ „	341 „
56—62 „	„	152 „	„ „	243 „
63—69 „	„	134 „	„ „	226 „
70—76 „	„	86 „	„ „	131 „
77—83 „	„	85 „	„ „	131 „
84—90 „	„	66 „	„ „	108 „
13—25 Wochen	„	350 „	„ „	570 „
26 u. mehr „	„	225 „	„ „	285 „

Die Zahl der kurz dauernden Krankheiten ist bei den Männern viel zahlreicher als bei den Frauen; schon bei den Krankheiten von mehr als 14tägiger Dauer überwiegen dagegen die letzteren. Die Krankheiten von längerer Dauer sind zwar viel seltener, aber für die Kassen sehr kostspielig. Denn es kosteten:

Anzahl			Dauer			Kosten
6842	Krankheiten	von	1—4	Wochen	Dauer	86085 Mk.
1834	„	„	5—8	„	„	70630 „
642	„	„	9—13	„	„	44934 „
434	„	„	13—25	„	„	57722 „
248	„	„	26 u. mehr	„	„	67704 „
10000						327075 Mk.

6. Schweizer Arbeiterbevölkerung.

Es sei noch kurz auf die treffliche Arbeit von Schuler und Burckhardt[1] hingewiesen. Diese begannen ihre Untersuchungen, die sich auf 4 Jahre erstreckten und eine grössere Anzahl Schweizer Fabrikkrankenkassen umfassten, am 1. Juli 1880. Die Zahl der Mitglieder betrug durchschnittlich 18—20000, die Zahl der Erkrankten im Jahr 5000. Die Mitgliederzahlen wurden durch Feststellung derselben je nach 6 Monaten erhalten. Die Dauer der Unterstützung schwankt zwischen 2 Monaten und 3 Jahren, die durchschnittliche Unterstützungsdauer war 9 Monate.

[1] *Untersuchungen über die Gesundheitsverhältnisse der Fabrikbevölkerung in der Schweiz.* Aarau 1889.

Wegen der kleinen Anzahl beobachteter Personen wurden nur 4 Altersclassen gebildet. Auf 100 Arbeiter erkrankten mit Erwerbsunfähigkeit:

im Alter von:	einschl. der Verletzungen m.	w.	ohne Verletzungen m.	w.
14—18 Jahren	16·4	17·4	12·4	16·5
19—30 „	25·8	24·8	21·4	24·1
31—50 „	31·5	29·2	26·3	28·5
über 50 „	43·7	39.8	37.3	38·3
zusammen	29·1	25·7	24·2	24.7

Es kamen ferner Krankheitstage:

im Alter von:	auf 1 Mitglied m.	w.	auf 1 Erkrankung m.	w.
14—18 Jahren	3·2	3·9	19·3	22·3
19—30 „	4·7	6·0	18.1	24·3
31—50 „	6·8	7·6	21·7	26·2
über 50 „	12·4	11·9	28·4	30·0
zusammen	6·2	6·5	21·5	25·2

Die Vertheilung der Krankheitsgruppen auf die einzelnen Altersclassen ist nicht im Allgemeinen, sondern nur nach Industrieen getrennt gegeben. Es sind dabei erwerbsfähige und erwerbsunfähige Erkrankte in Rechnung gezogen. Wir entnehmen die Ziffern für die Mechaniker, bei denen nur männliche Mitglieder sind. Auf je 100 Arbeiter kommen Erkrankungen:

	14—18	19—30	31—50	über 50	zusammen
der Verdauungsorgane . . .	4·0	10·1	11·1	9·9	10·1
„ Athmungsorgane	2·9	5·7	8·4	13·7	7·7
„ Kreislaufsorgane	0·4	0·3	0·3	0·6	0·4
„ Bewegungsorgane	2·4	3·3	6·1	8·4	5·1
„ Nerven	—	0·2	0·6	1·1	0·5
„ Haut	3·1	3·2	3·2	3·3	3·3
„ Augen	0.7	0·7	0·9	1·1	0·8
„ Harn- u. Geschlechtsorgane	0·3	0·4	0·5	0·9	0·5
Ansteckende Krankheiten . .	0·5	1·1	0·7	1·0	0·9
Constitutionelle Krankheiten .	1·2	0·5	0·5	0·9	0·6
Verletzungen.	8·6	10·8	11·0	11·4	10·8
Verschiedene Krankheiten . .	1·0	1·1	1·5	1·2	1·3

Von Interesse ist auch die Berechnung der Dauer der Erkrankung nach einzelnen Krankheitsgruppen, die für die Seidenweber nach Ge-

schlechtern getrennt angestellt ist. Ein Krankheitsfall dauerte in Tagen bei den Erkrankungen:

	m.	w.
der Verdauungsorgane . . .	12·0	17.5
„ Athmungsorgane	35·2	33·4
„ Kreislaufsorgane	64.4	23·1
„ Bewegungsorgane	16·3	33·2
„ Nerven	30·2	80.5
„ Haut	22·1	18·9
„ Augen	7.2	15.4
„ Harn u. Geschlechtsorgane	14·0	47·3
Ansteckende Krankheiten . .	9·5	20·0
Constitutionelle Krankheiten .	10·1	26·8
Verletzungen	21·5	23·5
Verschiedene Krankheiten . .	8·0	19·3
Alle Krankheiten	19·2	25·7

Die Dauer der Erkrankungen einer Gruppe ist natürlich höher, wenn sie im höheren Alter häufiger vorkommt. Von einer Wiedergabe der Dauer der Krankheiten der verschiedenen Gruppen in verschiedenen Lebensaltern sahen wir ab, da diese Ziffern nicht nach dem Geschlecht getrennt sind. Sie ist in allen Altersclassen bei den contagiösen und constitutionellen Erkrankungen annähernd gleich, nimmt nur wenig mit dem Alter zu bei den Krankheiten der Verdauungsorgane, Bewegungsorgane und der Haut, etwas mehr bei den Erkrankungen der Athmungsorgane, ganz bedeutend dagegen bei denen der Circulationsorgane, der Nerven und des Urogenitalapparates.

7. Englische und italienische Statistik.

Dieselbe wurde von H. Westergaard[1] in ihren früheren Ergebnissen bearbeitet. Wir geben als Auszug hieraus 2 Reihen, die erste stammt von H. Ratcliffe und bezieht sich auf die Manchester unity of odd Fellows für die Jahre 1866—70, die italienische bezieht sich auf die Statistik der italienischen Arbeitervereine in den Jahren 1866—75. In der letzteren ist fast nur das männliche Element vertreten:

---

[1] H. Westergaard, *Die Lehre von der Mortalität u. Morbilität.* Jena 1882. S. 95 u. 100.

im Alter von:	Manchester unity Krankheitstage auf 1 Mitglied	italienische Arbeitervereine Krankheitsfälle auf 100 Mitgl.	Krankheitstage auf 1 Mitgl.	1 Erkrankung
—15 Jahren	—	28·0	5·1	17·9
15—20 „	4·6	29·6	6·9	23·4
20—30 „	5·5	25.0	6·2	24·9
30—40 „	7.1	24·4	6·2	25·4
40—50 „	10·6	24·8	7·0	28.2
50—60 „	19·3	26·3	8·0	30·3
60—70 „	42·8	31.5	11·6	36·7
über 70 „	100·6	28·0	10·9	38·8
zusammen	10·4	25·2	6·9	27·3

Die Ziffern lassen sich nicht mit einander vergleichen, da hierzu eine genaue Kenntniss der Dauer der Krankenunterstützung nöthig ist. Auffallend ist die geringe Erkrankungshäufigkeit der höheren Altersclassen in Italien und die lange Dauer der Erkankungen in den jüngeren.

Schluss.

Wir haben gesehen, dass die Statistik der Erkrankungen in den letzten 10 Jahren einen erheblichen Fortschritt gemacht hat, man muss aber zugeben, dass es vorerst nur Anfänge sind, die zu einem energischen Weiterarbeiten anregen. Die Bedeutung solcher statistischen Untersuchungen liegt vor allem darin, dass weitere Kreise auf bestehende Schäden aufmerksam gemacht werden, man denke nur an die erhebliche Förderung, die die Bekämpfung der Tuberculose durch die statistische Bearbeitung der Invaliditätsursachen gefunden hat.

Die hauptsächlichen Lücken, auf die wir im Laufe unserer Untersuchung gestossen sind, sind neben vielen anderen weniger wichtigen folgende:

1. Es fehlt eine erschöpfende Darstellung der Erkrankungshäufigkeit im Kindesalter.

2. Die Erkrankungsstatistik der Erwachsenen beschränkte sich bisher nur auf den Arbeiterstand und einige besondere Bevölkerungsclassen (z. B. Eisenbahnbedienstete); wir sind nicht im Besitze einer solchen der höheren Gesellschaftsclassen.

3. Die Ausdehnung der Erkrankungsstatistik auf die einzelnen Krankheiten nach ihrer Vertheilung auf Alter und Geschlecht liegt nur in wenigen Versuchen vor. Eine der Hauptschwierigkeiten hierbei ist die ungenaue Diagnose auf den Krankenscheinen. Es kann nicht zweifelhaft sein, dass bei einer Fortsetzung dieser Versuche ein Appell an die betheiligten Kassenärzte von den besten Folgen sein wird, die sich der geringen Mühe einer genaueren Krankheitsbezeichnung auf den Krankenscheinen gern unterziehen werden, wenn diese einer wissenschaftlichen Bearbeitung dienen soll, ohne Mitwirkung der betreffenden Kassenärzte ist hierin eine Aenderung nicht möglich. Eine für medicinische Zwecke besser passende Eintheilung nach Krankheitsgruppen wird sich leicht finden lassen.

4. Besonderen Werth hätte die Bearbeitung des Materials einer Krankenkasse, deren Mitglieder auf dem Lande wohnen, um so die Unterschiede der Erkrankungshäufigkeit in Stadt und Land kennen zu lernen.

Die Ergebnisse unserer Untersuchung sind in kurzer Zusammenfassung:

1. Die Erkrankungshäufigkeit ist im Säuglingsalter sehr hoch und nimmt in den folgenden Kinderjahren rasch ab. Bei den Erwachsenen wächst sie mit zunehmendem Alter, aber lange nicht in dem Maasse wie die Sterblichkeit.[1]

2. Die Art der Zunahme ist bei beiden Geschlechtern verschieden. Beim männlichen Geschlecht ist sie eine gleichmässige, beim weiblichen finden wir eine starke Zunahme während der Hauptgebärzeit, welcher ein vorübergehender Abfall folgt.

3. Diese Zunahme ist eine viel grössere bei der Krankheitswahrscheinlichkeit (Verhältniss der Zahl der Krankheitstage zur Zahl der Mitglieder) und bei der durchschnittlichen Krankheitsdauer.

4. Die Erkrankungshäufigkeit ist beim weiblichen Geschlecht nur zur Hauptgebärzeit eine höhere als beim Mann, nach dem 40. Lebensjahr ist sie niedriger. Dagegen ist die Krankheitsdauer und die Krankheitswahrscheinlichkeit beim weiblichen Geschlecht nahezu in allen Altersclassen höher als beim Mann (Ausnahmen kommen im Alter von 40 bis 50 Jahren vor). Die Geschlechtsunterschiede treten viel deutlicher hervor, wenn die Verletzungen, die beim männlichen Geschlecht viel häufiger sind, ausgeschieden werden.

5. Während in den Kinderjahren die Infectionskrankheiten die Erkrankungshäufigkeit bestimmen, ist dies bei den Erwachsenen nicht in gleichem Maasse der Fall. Von vorübergehenden, in den Culturstaaten fast stets localisirten Seuchen abgesehen, kommen allein mit grösserer Anzahl in Betracht: Influenza, Erysipel, Gelenkrheumatismus, Lungenschwindsucht, Lungenentzündung, Geschlechtskrankheiten.

6. Die constitutionellen Erkrankungen sind beim weiblichen Geschlecht sehr zahlreich. Blutarmuth und Chlorose sind die gewöhnlichsten Erkrankungsformen derselben. Da diese oft mit Magen- und Darmbeschwerden einhergehen, so sind auch die Krankheiten der Verdauungsorgane beim weiblichen Geschlecht viel häufiger als beim männlichen.

7. Die Krankheiten der Geschlechtsorgane und des Nervensystems befallen viel mehr das weibliche Geschlecht als das männliche.

8. Die Krankheiten der Athmungsorgane treten bei beiden Geschlechtern annähernd gleich häufig auf und werden mit zunehmendem Alter sehr viel häufiger. Die Erkrankungen an Lungenschwindsucht lassen

---

[1] Es ist daher nicht nöthig, kleine Altersperioden zu Grunde zu legen, wodurch ausserdem die Uebersichtlichkeit leiden würde. Dazu kommt, dass die Grundzahlen in den höheren Altersclassen bei weitgehender Zerlegung zu klein werden.

sich nicht genau abtrennen; nicht die Zahl der Fälle, die im Verhältniss zu den Erkrankungen überhaupt nur klein ist, sondern die lange Dauer macht diese Krankheit für die Kassen so sehr kostspielig.

9. Die Krankheiten der Bewegungsorgane sind beim männlichen viel häufiger als beim weiblichen Geschlecht; sie nehmen sehr rasch mit dem höheren Alter zu.

10. Die Krankheiten der Augen und Ohren sind zwar häufig, führen aber nur selten zu Erwerbsunfähigkeit. Unter den ersteren liefern die Bindehautkatarrhe weitaus die grössten Zahlen.

Die verschiedene Häufigkeit des Krankseins je nach der Berufsart wird in einigen der genannten statistischen Erhebungen eingehend behandelt; die Zusammenfassung dieser Ergebnisse muss für eine selbstständige Bearbeitung vorbehalten bleiben.

[Aus dem Laboratorium der II. medicinischen Klinik zu Neapel.]
(Director: Prof. A. Cardarelli.)

Immunisirungsversuche gegen Influenza.

Von

Dr. **Arnold Cantani jun.,**
Privatdocent und Präparator in der Klinik.

Bei dem so mannigfaltigen Heranwachsen der bakteriologischen Studien in diesen letzten Jahren wurde gerade der Immunisirungsfrage eine besondere Beachtung von den meisten Forschern geschenkt Die so glänzend gelungenen Experimente über Heilserumtherapie bei Diphtheritis erweckten fast bei Allen die Hoffnung, dass man auch bei anderen Infectionen dieselben Resultate hätte erreichen können; es wurde daher ganz eifrig mit Immunisirungsversuchen bei fast allen ätiologisch bekannten und unbekannten Infectionen gearbeitet und es sammelt sich in wenigen Jahren eine ungeheure Litteratur über dieses so lockende Thema. Während sich aber die Heilserumtherapie bei Diphtheritis so glänzend bewährte, konnte man bei den anderen Infectionen lange nicht so ermuthigende Resultate erlangen. Es gelang in der That mit fast allen Bakterien eine experimentelle Immunisirung bei Thieren zu erzeugen, die serotherapeutischen Versuche blieben dagegen fast immer ohne Erfolg, wenn man ihnen einen praktischen Werth zu geben versuchte.

An Stelle der in so rapider Weise hinaufgeschwungenen und ebenfalls schnell heruntergekommenen Serumtherapie ist aber in letzter Zeit eine viel constantere Erscheinung, die man auch therapeutisch zu verwerthen versucht hat, immer mehr in den Vordergrund getreten. Die Möglichkeit nämlich einer erfolgreichen Schutzimpfung hat sich bei fast allen bekannten und auch bei vielen unbekannten Infectionen als praktisch verwerthbar bewiesen. Es ist zahlreichen Forschern nicht gelungen, die

Hundswuth serotherapeutisch zu behandeln, die alte Pasteur'sche Immunisirungsmethode leistet aber noch immer unschätzbare Dienste. Die Versuche, gegen Cholera, Typhus, Pest einen Schutz mittels activer Immunisirung der diesen Krankheiten ausgesetzten Individuen zu verleihen, haben ohne Zweifel viel bessere Resultate geliefert als diejenigen, die eine passive Immunität mittels Serumtherapie erzeugen wollten.

Bei den so mannigfaltigen serotherapeutischen Versuchen, die in den letzten Jahren ausgeführt worden sind, hat die Influenza, wie natürlich, den letzten Platz; die Influenzabacillen waren nur seit kurzer Zeit entdeckt, ihre Pathogenität auf Thiere war noch nicht gut festgestellt, die Züchtung von diesen so zarten Bacillen bot Anfangs den meisten Forschern grosse Schwierigkeiten. Die erste Arbeit über Immunisirungsversuche gegen Influenza erschien gerade in jener Zeit, wo die negativen Resultate über Serumtherapie immer zahlreicher wurden; es war daher natürlich, dass diese Versuche die pessimistische Stimmung der in derselben Zeit erschienenen Arbeiten wiedergaben.

Die sorgfältige Arbeit von Delius und Kolle[1] konnte sich, nach dem eben Gesagten, diesem allgemeinen Skepticismus nicht entziehen; die Beziehungen zwischen Serumtherapie und Immunisirung waren in jener Zeit, wo diese Arbeit erschien, noch zu nahe zusammengefasst; das negative Ausbleiben der serotherapeutischen Versuche brachte mit sich als Folge auch die Möglichkeit der Immunisirung leugnen zu müssen.

Die Immunisirungsversuche selbst von diesen Autoren können wir aber nicht als sehr glänzend betrachten, denn die von ihnen mit progressiv steigenden Dosen von Influenza behandelten Thiere, die Einspritzung von höchstens 10fachen tödtlich Dosen vertrugen, gingen aber bei der weiteren Behandlung ausnahmslos zu Grunde. Um die Specifität der Influenzaimmunisirung genau zu bestimmen, wurden von den letztgenannten Forschern auch einige Controlexperimente mit Meerschweinchen, die gegen Cholera immunisirt waren, angestellt; diese Thiere vertrugen, ganz ähnlich wie die gegen Influenza immunisirten Meerschweinchen, eine doppelt oder dreifach tödtliche Dosis, ein Zeichen, dass es sich bei den mit Influenza behandelten Thieren eher um Erscheinungen einer erhöhten Resistenz, als einer specifischen Immunität handeln konnte.

Die Serumexperimente, die von diesen Autoren angestellt wurden, gaben immer negative Resultate; die mit Influenzaserum behandelten Thiere zeigten keine höhere Resistenz gegen die Einverleibung von tödtlichen Dosen von Influenzabacillen, wie diejenigen, die mit normalem Serum eingespritzt wurden, was übrigens auch selbstverständlich ist; wenn

[1] *Diese Zeitschrift.* 1897. Bd. XXIV.

bei anderen Infectionen das Serum von hochimmunisirten Thieren oft keine schützenden Eigenschaften entfaltet, wie hätte man ein heilwirkendes Serum bei Thieren erzeugen können, die, nach den Angaben selbst von Delius und Kolle, gar nicht immunisirt waren?

In letzter Zeit ist eine ziemlich umfangreiche Arbeit von Slatineano[1] aus dem Pasteur'schen Institut erschienen. Dieser Autor, der alle die bis jetzt erworbenen Kenntnisse über die Thierpathogenität der Influenzabacillen einer neuen Prüfung unterworfen hat, stellte auch einige Immunisirungsversuche auf Meerschweinchen und Kaninchen mittels progressiv steigenden intraperitonealen Einspritzungen von lebendigen Culturen.

Die Mortalität bei seinen Thieren war eine ungeheuer grosse; bei hundert so behandelten Meerschweinchen konnte Slatineano z. B. nur neun positive Erfolge erreichen, alle anderen Thiere starben unterwegs. Bei einem der ihm am Besten gelungenen Experimente vertrugen zwei so behandelte Meerschweinchen die höchste intraperitoneale Dosis von 6 Blutagarculturen, d. h. eine 12fach tödtliche Dosis.

Den Serumuntersuchungen schenkt Verfasser eine grössere Aufmerksamkeit; er prüfte vor Allem die agglutinirende Wirkung, die in dem Immunserum in der Proportion von 1:10—1:80 eintrat. Das Immunserum besass, nach den Angaben von Slatineano, eine ziemlich starke baktericide Wirkung und schützte im Gegentheil mit normalem Serum gegen die minimal tödtliche Dosis, nur wenn letzteres 24 Stunden vorher eingespritzt wurde; wenn die Einspritzung von Serum und Cultur zusammengemacht wurde, blieb das Serum fast immer wirkungslos.

Die Frage über die Möglichkeit einer echten Immunisirung gegen Influenza wurde aber von mir[2] schon einige Jahre vor der Veröffentlichung von Slatineano in einer kurzen Mittheilung, die ich im VIII. Congress für Medizin zu Neapel zu machen Gelegenheit hatte, erörtert. Bei der Fortsetzung von meinen bakteriologischen Studien über Influenza bot sich mir nämlich öfters die Gelegenheit, auch der Immunisirungsfrage etwas näher zu treten, und ich konnte schon damals bei der Durchmusterung von meinen Protokollen einige positive Ergebnisse ansammeln, die als sehr wahrscheinlich die Möglichkeit erscheinen liessen, eine solche Immunisirung erlangen zu können. Seit damals habe ich meine Experimente in diesem Sinne immer weiter befördert, um aus einem reichlicheren Materiale meine Schlüsse ziehen zu können. Die

[1] Septicemie experimentale par le coccobacille de Pfeiffer. *Essais d'immunisation.* 1901. Paris Laval.

[2] Verhandlungen des VIII. Congresses für Medicin zu Neapel. — Ref. *Semaine médicale* 1897. p. 405.

Hundswuth serotherapeutisch zu behar… …ıne bedeutende Schwierig-
sirungsmethode leistet aber noch ir… …ıssen habe, eine ausf…
suche, gegen Cholera, Typhus, Pe… …ben.
sirung der diesen Krankheiten …
ohne Zweifel viel bessere Resu…
Immunität mittels Serumth… …illen.

Bei den so mannigfal… …gr…
letzten Jahren ausgeführ… …r
den letzten Platz; die …
deckt, ihre Pathoge… …nie.
Züchtung von dies… …ınehrung
grosse Schwierig… …ehr Intoxicatı…
gegen Influenz… …g der Influenzabacillen
über Serumt… …ale Vermehrung der injicirten …
dass diese … …iese Impfmethode gelingt es, die Virulenz …
erschiene… …nicht bedeutend, zu steigern.[1]

Di… …um geimpft reagiren kleine Meerschweinchen (200 bis 300 grm)
dem … grössere dagegen zeigen oft eine höhere Resistenz; über die
die … Virulenzschwankungen, ja selbst bei einem selben Culturstamme,
je… …sen von vielen Autoren hingewiesen. Auch die Resistenz der Thiere ist
wird oft eine sehr verschiedene. Bei der Autopsie von den an Influenza acut eingegangenen Meerschweinchen findet man die Zeichen einer Peritonitis mit blutig serösem Exsudate, in welchem Eiterflocken herumschwimmen; ein gleiches Exsudat findet man gewöhnlich auch in den Pleurahöhlen und im Pericard; hier nimmt das Exsudat oft ein gallertartiges Aussehen an. Manchmal, wenn die Culturen eine ziemlich starke Virulenz besitzen, kann man auch subcutan an der Stelle der Impfung eine nicht sehr diffuse gallertartige Infiltration bemerken. Die Organe der eingegangenen Thiere sind immer stark hyperämisirt; die Nierenkapseln haben oft ein hämorrhagisches Aussehen, die Leber und die Milz sind oft von einem dicken, gelben, fibrinartigen Eiter durchzogen. In den oben verzeichneten Exsudaten tritt eine starke Vermehrung der Influenzabacillen ein; im Blute kann man, wenn man virulentere Culturen anwendet, sehr oft durch das culturelle Verfahren ziemlich grosse Mengen von Bacillen nachweisen; bei einigen Influenzastämmen, die ihre Virulenz nicht eingebüsst haben, ist die Septikämie eine constante Erscheinung.

Von den vielen Influenzaculturen, die ich in Händen zu haben die Gelegenheit hatte, erwies sich nur eine Cultur aus dem subcutanen Ge-

[1] A. Cantani, Wirkung der Influenzabacillen auf das Centralnervensystem. *Diese Zeitschrift*. 1896. Bd. XXIII.

webe in ziemlich k'
ıltur). In der I
'tzen (1 Cultı
ben. Die
und ist
de ve'
Tmr

gut.
ulturen,
ahl aus typisch
epidemieen in Neapel in
Charakter zeigten, gelang e
isoliren. Die höchste Virulenz
normalen Oese einer 24stündigen
intraperitoneal; ich konnte aber nur se
solche Virulenz zu entfalten im Stande
Schwierigkeiten machte. Es gelang mir auch
von meinen Culturen längere Zeit hindurch cons
wurde nämlich gezwungen, viele Thierpassagen zu du
zuführen. Die besten Erfolge wurden von mir bei diese
mittels intrachranischen Einspritzungen bei Kaninchen erzielt.
den Auswürfen von Phthisikern konnte ich nicht selten relativ
virulente Stämme erhalten. Ich wurde nämlich gezwungen, im Sommer
diese Quelle zu benutzen, um immer frische Culturen gebrauchen zu können.

Was die von mir gebrauchte Züchtungsmethode anbelangt, eignete sich für meine Zwecke am Besten das von Voges vorgeschlagene Blutagarmaterial, auf welchem die I.B. am üppigsten wachsen, obwohl dessen Herstellung eine ziemlich grosse Mühe verlangt. Ueber die Einzelheiten, dieses Material zu bereiten, will ich der Kürze wegen nicht näher eingehen; ich verweise bei dieser Gelegenheit auf meine früheren Angaben und auf diejenigen, die von Voges selbst veröffentlicht wurden.[2]

Die Immunisirungsversuche sind aus allen den oben citirten Angaben sehr mühsam; die Bereitung in grossen Mengen eines sterilen Nährbodens, die Mangel an Virulenz von vielen Influenzastämmen, die grossen Virulenzschwankungen bei einem selben Culturstamme, die schnelle Verringerung der Virulenz, ja selbst bei anfänglich stark virulenten Culturen, die ausser-

[1] I.B. = Abkürzung für Influenzabacillen.

[2] *Deutsche med. Wochenschrift.* 1894.

ordentliche Mortalität der Thiere während der Immunisirung sind alles Schwierigkeiten, die man nur durch eine Jahre lang fortgesetzte methodische Arbeit überwinden kann; und wenn auch die Resultate nicht so glänzend ausfallen, sind sie doch immer, wenn man alle Hindernisse betrachtet, die man zu überwinden hat, nicht so gering zu schätzen.

Immunisirungsmethode.

Die Thiere, die ich zu den Immunisirungszwecken wählte, waren Kaninchen, Meerschweinchen, Hunde. Was die ersteren anbetrifft, so muss ich schon im Voraus offen gestehen, dass alle die zahlreich mit verschiedenen Methoden in verschiedenen Zwischenräumen unternommenen Experimente ausnahmslos missglückt sind, und doch war die Zahl der dieser Behandlung unterworfenen Kaninchen eine ziemlich hohe (27 Thiere). Die höchste Bakterienmasse wurde von einem Kaninchen vertragen, dem ich binnen drei Monaten 76 sterilisirte Influenzaagarculturen in die Bauchhöhle mit progressivem Steigen der Dosen einspritzen konnte; das Thier ging aber nach der letzten Einspritzung von 18 Culturen in 9 Tagen an Marasmus zu Grunde.

Wie aus diesen Experimenten hervorgeht, besitzen die Influenzabacillen eine sehr ausgeprägte toxische Wirkung auf den Kaninchenorganismus, die eine starke Kachexie hervorruft; wenn man das sterilisirte Bakterienmaterial ins Gehirn direct einspritzt, so genügen oft viel kleinere Dosen, wenn aber wiederholt, um neben den mannigfaltigen nervösen Symptomen denselben Marasmus hervorzubringen, wie bei subcutaner oder intraperitonealer Einspritzung von viel höheren Dosen.

Einer genaueren Beschreibung sind die bei Meerschweinchen ausgeführten Immunisirungsversuche würdig. Die Immunisirung wurde mit lebendigen oder sterilisirten Culturen, oder auch mit sterilisirtem Materiale, welches aus Thieren gewonnen wurde, welche an Influenza gestorben waren, vollbracht.

Was die Experimente anbelangt, die mit lebendigen Culturen ausgeführt worden sind, so muss ich auch hier viele Misserfolge erwähnen; obwohl ich fast immer Culturen angewendet habe, die durch 4- bis 5 tägiges Stehen bei Zimmertemperatur ihre Virulenz in hohem Grade eingebüsst hatten, vertrugen die Thiere solche wiederholte Einspritzungen ins Peritoneum sehr schlecht. Von elf Meerschweinchen, die dieser Behandlung unterworfen wurden, kam kein einziges sehr weit; das widerstandsfähigste Thier vertrug im Laufe von 40 Tagen 20 lebendige Culturen und starb doch nach der letzten Einspritzung von 8 Culturen in 20 Stunden. Alle die so behandelten Thiere zeigten bei der Autopsie die Zeichen einer chronischen stark adhäsiven Peritonitis. Da einige von diesen Versuchen

Tabelle I.

Beispiel von intraperitoneal mit steigenden Dosen von lebendigen Influenzabacillen behandelten Meerschweinchen.

Immunisirungs-Behandlung						Controle			
Nummer	Datum der Injectionen	Gewicht in grm	Intraperiton. Dosis der Influenza-cultur	Verlauf	Section	Nummer	Gewicht in grm	Intraperiton. Dosis der Influenza-cultur	Verlauf u. Section
687	30. Juni	310	$^1/_2$ Cultur	schwer krank		627	350	1 Cultur	† 20 Stunden Reincult. v. I.B.
	9. Juli	300	1 „	leicht krank					
	15. „	270	2 Culturen	—		639	280	2 Culturen	„ „
	30. „	270	3 „	—		644	400	$^1/_4$ Cultur	„ „
	10. August	270	5 „	† 48 Stunden	starke adhäsive Peritonitis, Reinculturen von IB.	679	280	$^1/_4$ „	„ „
625	29. Juni	270	1 Cultur von 4 Tagen	—					
	1. Juli	260	1 v. 5 Tagen	—					
	8. „	250	2 „ „	—					
	15. „	270	3 „ „	—					
	30. „	300	3 „ „	—					
	10. August	290	5 „ „	—					
	25. „	290	3 24 std. Cult.	—		707	260	$^1/_2$ Cultur	„ „
	5. Septbr.	290	5 „ „	† 8 Tagen	starke adhäsive Peritonitis, spärliche IB.	749	270	$^1/_2$ „	„ „

denen von Delius und Kolle sehr ähnlich sind, so will ich ein Beispiel von diesen Experimenten hier kurz wiedergeben (Tabelle I). Auch hier widerstanden die Thiere einer 6- bis 12fach tödtlichen Dosis, gingen aber nach einer höheren Dosis schnell zu Grunde. Die chronische Peritonitis, die man bei ihnen beobachtete, zeigte gerade, dass sie nie eine echte Immunisirung erworben hatten, sondern nur eine erhöhte peritoneale Resistenz gegen tödtliche Dosen von Influenzabacillen.

Ich versuchte nun mit sterilisirten Culturen; um aber die wiederholten Reizerscheinungen im Peritoneum zu vermeiden, behandelte ich von nun an alle Thiere subcutan und spritzte sie in die Bauchhöhle nur zuletzt und diesmal mit einer vielfach tödtlichen lebendigen Culturmasse, um den Immunisirungsgrad der Thiere etwas genauer zu bestimmen. In dieser Weise glaube ich auch viele Einwände ausschalten zu können, die man gegen die Auffassung einer echten Immunisirung zu Gunsten einer erhöhten localen Resistenz der Thiere hätte machen können.

26 Meerschweinchen wurden in dieser Weise behandelt; die zur Behandlung angewendeten Culturen wurden bei 56° eine halbe Stunde sterilisirt; wie gesagt, wurden zur Immunisationsprüfung immer lebendige Culturen angewendet, deren Virulenz ich so viel als möglich zu steigern versuchte; da man von einer genauen minimal tödtlichen Dosis von Influenza bei Meerschweinchen wegen der Resistenzschwankungen der verschiedenen Thiere nicht sprechen kann, wurden immer zur Immunisationsprüfung vielfach tödtliche Dosen angewendet. Wie ich schon oben gesagt habe, wurde die Vorbehandlung mit sterilisirten Culturen immer auf dem subcutanen Wege vollbracht; der Immunisationsgrad mit lebendigen Influenzabacillen wurde dagegen mittels intraperitonealer Einspritzung geprüft.

Dass viele Thiere während der Behandlung zum Opfer fielen, brauche ich hier nicht besonders zu erwähnen. Die Mortalität bei meinen Thieren war aber nicht eine ausserordentlich grosse, denn es gelang mir bei dieser Behandlung, eine verhältnissmässig hohe Zahl von Thieren am Leben zu erhalten.

Die subcutane Vorbehandlung wird von den meisten Thieren ziemlich gut vertragen; nur selten verursachten die Injectionen Abscesse, und wenn auch dies geschah, gingen letztere fast immer ziemlich schnell in Heilung über.[1] Die Thiere fieberten nach den ersten Injectionen (1 bis $1^1/_2$ Grad), zeigten ein Paar Tage nachher Mattigkeit, Fressunlust, Gewichtabnahme,

[1] Die Bildung von Abscessen erwies sich bei einigen Thieren als bedeutend störend für die Erzeugung einer Immunisirung, so dass ich es fast immer vorgezogen habe, solche Thiere aus meinen Versuchen ganz auszuschalten.

Tabelle II.

Beispiel für die schützende Wirkung einer einzigen subcutanen Einspritzung von sterilisirten Influenzabacillen.

Vorbehandlung					Immunitätsprüfung			
Nr.	Thier	Gewicht in grm	Datum	Subcutane Dosis	Datum	Intraperitoneale Dosis	Verlauf	Autopsie
494	Meerschw.	320	3. V.	bekommt subcutan 3 sterilisirte Agarculturen	6. V.	4 lebendige Culturen	† 48 Stunden	Reinculturen von IB.
495	„	320	„	desgl.	„	4 „ „	† 28 Tage	Organe steril.
496	„	250	„	desgl.	„	4 „ „	† 48 Stunden	Reinculturen von IB.
543	„	260	7. V.	subcutan 8 ccm von sterilisirter 24stündiger Cultur in Blutbouillon.	10. V.	5 „ „	† 48 „	„ „
544	„	310	„	desgl.	„	4 „ „	† 48 „	„ „
541	„	235	„	desgl.	„	5 „ „	lebt	
Controle.								
539	Meerschw.	200		unbehandeltes Controlthier	6. V.	1/2 Agarcultur	† 20 Stunden	Reinculturen von IB.
540	„	300		„ „	10. V.	1/2 „	† 20 „	„ „

erholten sich in 5 bis 6 Tagen schon wieder, falls sie nicht zu Grunde gingen.

Bei einer ersten Reihe von Experimenten habe ich es vor Allem versucht, ob es möglich wäre, durch eine einzige subcutane Einspritzung von sterilisirten Influenzabacillen den Thieren einen Schutz gegen die intraperitoneale Impfung von einer vielfach tödlichen Culturmasse verleihen zu können. Wie aus der Tabelle II ersichtlich, zeigte sich von 6 Thieren nur ein einziges gegen eine 10fach tödtliche Dosis resistent; ein anderes Thier starb nach 28 Tagen unter Kachexiesymptomen, bei den übrigen trat der Tod nach 48 Stunden ein.

Die Vorbehandlung mit wiederholten Einspritzungen von immer steigenden Dosen von sterilisirtem Material gab mir bessere Erfolge; ich habe bei 20 Thieren eine solche Behandlung eingeleitet; wenn man die Misserfolge ausschaltet, die man immer bei den ersten Versuchsthieren bekommt wegen mangelhafter Erfahrung, so kann man sich mit den erhaltenen Resultaten als ziemlich befriedigt erweisen. Die Immunisirung gelang mir an 5 Thieren ziemlich gut; ich erlaube mir daher die Protokolle von diesen Experimenten in Tabelle III vorzuführen.

Wie aus dieser Tabelle ersichtlich, bekam Meerschweinchen 551 168 sterilisirte Culturen subcutan im Laufe von 7 Monaten; Meerschweinchen 565 die durchaus grosse Menge von 181 Culturen in 4 Monaten; die höchste subcutane Einspritzung von sterilisirtem Materiale war bei dem einen von 20, bei dem anderen von 40 Agaculturen. Zur intraperitonealen Immunisationsprüfung bekam Meerschweinchen 551 19 lebendige Culturen, die eine Virulenz von $^1/_8$ Cultur besass, Meerschweinchen 565 8 lebendige Culturen, deren minimal tödtliche Dosis $^1/_{10}$ Cultur betrug. Diese Thiere haben daher eine ungefähr 100fach tödtliche Dosis gut ertragen. Ich hätte auch höhere Dosen injicirt, wenn ich nicht gefürchtet hätte, mit der Einspritzung in die Bauchhöhle von so grossen Culturmassen eine mechanische locale Schädigung zu verursachen, die an und für sich selbst den Tod hätte hervorrufen können.

Ueber die specifische Bedeutung der erhaltenen Immunität wird weiter bei der Gelegenheit der Serumuntersuchungen berichtet werden; ich will es aber nicht unterlassen, hier einige Versuche mitzutheilen, die ich Anfangs als Controle für meine Immunisirungsbehandlung als unentbehrlich hielt.

Dass die Vorbehandlung mit fremden Bakterienarten eine vorübergehende Resistenz gegen die Einverleibung eines anderen Bacteriums hervorrufen kann, wurde durch die Experimente von verschiedenen Autoren (Pfeiffer, Klein u. A.) in sehr klarer Weise nachgewiesen. Bei meinen Experimenten hätte man daher auch an einer erhöhten nicht specifischen Resistenz Seitens der Thiere denken können. Schon aber durch die Aus-

Tabelle III.

Beispiel von positiven Immunisirungsversuchen mittels subcutaner Vorbehandlung mit steigenden Mengen von sterilisirten Influenzabacillen.

Vorbehandlung				Immunitätsprüfung		Controle					
Nr.	Thier	Gewicht in grm	Subcutane Dosis	Intraperiton. Dosis	Verlauf	Nr.	Gewicht in grm	Datum	Intraper. Dosis	Verlauf	Sectionsbefund
635	Meerschw.	270	Vorbehandelt mit 15 sterilisirten Agarculturen im Laufe von 2 Monaten; nach der letzten Einspritzung von 3 steril. Culturen bekommt es 15 Tage später	5 leb. Agarculturen	lebt	737	210	5. VI.	1/8 Cultur	† 24 Std.	Reinculturen von Influenzabacillen.
509	„	240	Vorbehandelt mit 21 sterilisirten Agarculturen im Laufe von 25 Tagen; nach der letzten Einspritzung von 5 steril. Culturen bekommt es 7 Tage später	5 „	„	539	200	4. V.	1/2 „	† 20 Std.	
600	„	535	Vorbehandelt mit 75 sterilisirten Agarculturen im Laufe von 3 Monaten; nach der letzten Einspritzung von 30 steril. Culturen bekommt es 7 Tage später	10 „	„	621	400	28. V.	1/4 „	† 20 Std.	
551	„	440	Vorbehandelt mit 168 sterilisirten Agarculturen im Laufe von 7 Monaten; nach der letzten Einspritzung von 20 steril. Culturen bekommt es 20 Tage später	13 „	„	731	400		1/8 „	† 20 Std.	
565	„	450	Vorbehandelt mit 181 sterilisirten Agarculturen im Laufe von 4 Monaten; nach der letzten Einspritzung von 40 steril. Agarculturen bekommt es 16 Tage später intraperitoneal.	8 „	„	678	350		1/10 „	† 20 Std.	
						677	400		1/5 „	† 24 Std.	

führungsweise von meinen Versuchen wurde diese Möglichkeit ganz ausgeschlossen, denn während ich die subcutane Behandlung für die Immunisation wählte, prüfte ich den erreichten Immunitätsgrad auf dem peritonealen Wege; von einer örtlichen Resistenz der Thiere ist darum bei meinen Experimenten kaum zu sprechen. Einige von meinen behandelten Thieren widerstanden übrigens einer so hohen tödtlichen Dosis, dass man kaum berechtigt ist, Zweifel über die Specifität der Immunisirung zu hegen. Es wäre daher ganz überflüssig, noch andere Worte über diese Frage weiter zu spenden; da ich aber bei einigen Controluntersuchungen, die ich in diesem Sinne anstellte, einige Unterschiede in der Resistenz der Thiere gegen die intraperitoneale Einverleibung von Influenzabacillen bemerken konnte, je nachdem sie aus dem subcutanen oder aus dem peritonealen Wege vorbehandelt waren, so glaube ich, ist es nicht ohne Interesse, auch über die Einzelheiten von diesem Experimente kurz zu referiren.

Ich benutzte zu diesem Zwecke zwei Meerschweinchen von 300^{grm} Gewicht, die mit sterilisirten Typhusculturen, das eine subcutan, das andere intraperitoneal vorbehandelt wurden. Nach vier Einspritzungen von complexiv 3 Agarculturen, spritzte ich sie beide intraperitoneal mit einer dreifach tödtlichen Dosis von Influenza. Meerschweinchen a, welches subcutan vorbehandelt war, starb in Folge der intraperitonealen Einspritzung von Influenza schon nach 20 Stunden mit allen Zeichen einer reinen Infection; Meerschweinchen b, welches intraperitoneal mit Typhus vorbehandelt war und dadurch eine erhöhte peritoneale Resistenz erworben hatte, blieb dagegen am Leben. Ein drittes Meerschweinchen, welches mit Typhus intraperitoneal vorbehandelt war, starb nach einer Einspritzung von 5 tödtlichen Dosen von Influenza in 48 Stunden, während das Controlthier schon nach 20 Stunden zu Grunde ging.

Wir können aus diesen Experimenten vor Allem schliessen, dass sich eine erhöhte Resistenz der Thiere nur dann einstellt, wenn die Thiere durch dieselbe Impfbahn behandelt werden; wenn man aber darauf achtet, die letzte Injection auf anderem Wege auszuführen, dann sind die Resultate schon verschieden. In allen Fällen ist die erworbene Resistenz der Thiere nicht eine sehr hohe, da die Thiere nur gegen 2 bis 3 Mal tödtlichen Dosen geschützt werden und nach höheren Dosen sicher zu Grunde gehen.

Die Immunisirungsversuche wurden auch mit anderem Materiale vollbracht; bei einer ersten Serie von Thieren habe ich manchmal mit Erfolg als Vaccine die sterilisirten Exsudate von an Influenza eingegangenen Meerschweinchen gebraucht. Von vier Meerschweinchen, die ich so behandelte, gingen zwei zu Grunde, zwei widerstanden einer ziemlich hohen tödtlichen Dosis (5 Agarculturen = 10fach tödtliche Dosis). Auch diese Experimente werden in der Tabelle IV kurz zusammengefasst.

Tabelle IV.

Beispiel von Immunisirungsversuchen mittels Vorbehandlung mit sterilisirten Exsudaten, welche aus Influenza-Meerschweinchen stammen.

Vorbehandlung				Immunitätsprüfung		
Nummer	Thier	Gewicht in grm	Subcutane Dosis	Intraperiton. Dosis	Verlauf	Section
529	Meerschw.	270	Vorbehandelt mit einer einzigen Einspritzung von 3 ccm Peritonealexsudat, welches zahlreiche Influenzabacillen enthielt; 11 Tage später bekommt es	6 ccm leb. I.B.-Cultur in Blutbouillon	† 24 Std.	Reincultur von I.B.
524	„	270	Vorbehandelt mit 8 ccm Influenzabacillenexsudat in zwei Malen im Laufe von 5 Tagen; 11 Tage später bekommt es	„	„	„
570	„	320	Vorbehandelt mit einer einzigen subcutanen Einspritzung von 5 ccm Peritonealexsudat; bekommt 11 Tage später	5 Agarculturen	lebt	
518	„	290	Vorbehandelt mit zwei subcutanen Einspritzungen von je 4 ccm Peritonealexsudat; bekommt 6 Tage später	„	„	
Controle.						
579	Meerschw.	200	Unbehandeltes Controlthier	$^1/_2$ Agarcultur	† 20 Std.	Reincultur von I.B.
540	„	300	„ „	$^1/_2$ „	„	„

Da sich die Influenzabacillen in den Nervencentren der intrachranisch eingespritzten Thiere sehr gut vermehren, versuchte ich bei einer anderen Experimentenreihe auch dieses Material für meine Immunisirungsversuche zu benutzen. Zu diesem Zwecke wurden Kaninchen tödtliche Dosen von Influenzaculturen ins Gehirn direct eingespritzt; gleich nach ihrem Tode wurde in steriler Weise das Gehirn entnommen und in physiologischer Kochsalzlösung in der Proportion von 1 : 10 emulsionirt, und dann eine halbe Stunde bei 56° sterilisirt.

Die Zahl der in dieser Weise subcutan behandelten Meerschweinchen war von 24 mit 11 positiven Erfolgen. Einige von den am Leben gebliebenen Thieren überstanden die intraperitoneale Einspritzung von Influenza schon nach einer einzigen subcutanen Injection von Influenzagehirnemulsion. Die höchste Resistenz gegenüber der Einverleibung von Influenza zeigte Meerschweinchen 399, welches nach der Behandlung 6 lebendige Influenzaculturen, d. h. eine 48 Mal tödtliche Dosis gut vertrug. Auch hier sind die Misserfolge verhältnissmässig zahlreich; weshalb einige Gehirnemulsionen von Influenzakaninchen als ein sehr gutes Vaccin sich bewährten, während andere als unfähig sich erwiesen, können wir vielleicht durch die Unterschiede erklären, die in der Vermehrung der Bacillen im lebendigen Gehirne der Thiere sich bewerkstelligten. In der Regel war die Entwickelung der Influenzabacillen zahlreicher, wenn die gebrauchten Culturen eine höhere Virulenz besassen, und die aus diesen Thieren gewonnenen Emulsionen erwiesen sich auch aktiver. Die subcutanen Einspritzungen von sterilisirten Gehirnemulsionen wurden in der Regel von den Thieren gut vertragen; nur selten verursachten sie Abscesse; wenn dies der Fall war, wurden die Thiere ohne Weiteres geopfert; denn, wie ich schon früher betont habe, verhindert die Abscessbildung bedeutend die Absorption des inijicirten Materials. Und in der That zeigten diese Thiere fast immer eine minderwerthige oder gar keine Immunität, so dass ich sie als unbrauchbar für eine weitere Behandlung hielt.

In der Tabelle V werden die Resultate von diesen Experimenten kurz zusammengefasst; es wurden auch einige Controluntersuchungen mittels Behandlung der Thiere mit normaler Gehirnemulsion angestellt; über deren negativen Resultate in derselben Tabelle V zuletzt kurz referirt wird.

Da sich normale Gehirnemulsionen als ein sehr guter Nährboden für die Influenzabacillen erwiesen hatten, so benutzte ich auch dieses Material zu Immunisirungszwecken. Ich cultivirte ganz einfach die Influenzabacillen in Emulsionen von normalen Kaninchengehirnen, die ich in steriler Weisei solirte; die Emulsionen, die in physiologischer Kochsalzlösung ausgefertigt wurden, liess ich von der Impfung mit Influenzabacillen

Tabelle V.

Immunisirungsversuche mittels Einspritzungen von sterilisirten Gehirnemulsionen aus intrachranisch mit Influenzabacillen eingespritzten Kaninchen.

Nummer	Thier	Gewicht in grm	Subcutane Vorbehandlung	Intraperitoneale Immunitätsprüfung		Controle				Section
				Dosis	Verlauf	Nummer	Gewicht in grm	Intraperiton. Dosis	Verlauf	
401	Meerschweinchen	260	Vorbehandelt mit 3 ccm Gehirnemulsion 1:10 in zwei Malen im Laufe von 11 Tagen; 7 Tage nach der letzten Einspritzung von 2 ccm bekommt es	2 Agarcult.	lebt	424 425 426	245 230 240	1/8 Agarcultur 1/8 „ 1/4 „	† 20 Std. „ „	Reinculturen von Influenzabacillen.
403		330	Vorbehandelt mit 5 ccm steril. Gehirnemulsion in 3 Einspr. Letzte Einspritzung 2·5 ccm; 7 Tage später	2 „	„					
399		310	Vorbehandelt mit 10 ccm derselben Emulsion in 3 Einspr. Letzte Einspritzung 5 ccm; 7 Tage später	6 „	„	414	220	1/4 „	„	
398		310	Vorbehandelt mit 10 ccm in einer Einspr.; 7 Tage später	2 „	„	415	245	1/4 „	„	
397		260	Vorbehandelt mit 20 ccm in einer Einspr.; 7 Tage später	4 „	„					
407		350	Dieselbe Vorbehandlung; 7 Tage später	2 „	„	408	250	1/2 „	„	
			Dasselbe Thier bekommt 15 Tage später	4 „	„	411	250	1/2 „	„	
537		390	Dieselbe Vorbehandlung; 7 Tage später	5 „	„					
359		350	Vorbehandelt mit 20 ccm Gehirnemulsion in vier Einspritzungen; 12 Tage später	2 „	„					
458		300	Dieselbe Vorbehandlung; 7 Tage später	4 „	„	439	260	1/2 „	„	
470		290	15 ccm Gehirnemulsion in 3 Einspritzg.; 9 Tage später	4 „	„					
473		280	Dieselbe Vorbehandlung; 9 Tage später	5 „	„	498	260	1/4 „	„	
402		350	Vorbehandelt mit 20 ccm norm. Emulsion; 7 Tage später	1 „	† 20 Std.					
404		300	„ „ 10 „ „ „	1 „	† 20 „					
405		300	„ „ 5 „ „ „	1 „	† 24 „					

Tabelle VI.

Immunisirungsversuche mittels subcutaner Einspritzung von Influenzabacillenculturen in sterilisirten Gehirnemulsionen.

Nummer	Thier	Gewicht in grm	Subcutane Vorbehandlung	Immunitätsprüfung: Intraperit. Dosis der I.B.	Immunitätsprüfung: Verlauf	Immunitätsprüfung: Sectionsbefund	Controle: Nummer	Controle: Gewicht in grm	Controle: Intraperit. Dosis	Controle: Verlauf	Controle: Sectionsbefund
461	Meerschweinchen	220	Vorbehandelt mit einer einzigen subcutanen Einspritzung von 10 ccm steriler I.B.-Cultur in normaler Gehirnemulsion 1 : 10. Bekommt 11 Tage später in's Peritoneum	6 Agarcult.	lebt		522	260	Agarcult.	† 20 Std.	Rein-Culturen von I.B.
463	„	320	Vorbehandelt mit einer einzigen subcutan. Einspritzung von 6 ccm derselben I.B.-Cultur. 7 Tage später bekommt es in's Peritoneum	3 „	„		536	355	3 „	† 20 „	
							588	250	1 „	† 36 „	
							493	260	½ „	† 20 „	
			Dasselbe Thier wird weiter behandelt und bekommt im Laufe von 2 Monaten 40 ccm derselben Cultur; nach der letzten Einspritzung von 10 ccm subcutan bekommt es in's Peritoneum	5 „	„						
488	„	270	Vorbehandelt mit einer einzigen Einspr. von 10 ccm. 4 Tage später bekommt es in's Peritoneum	5 „	„						
489	„	330	Vorbeh. subcut. mit 5 ccm u. intraper. mit	3 „	† 24 Std.	Rein-culturen von I.B.					
472	„	220	„ „ 32 „ „ „ „	5 „	† 24 „						
507	„	280	„ „ 25 „ „ „ „	6 „	† 36 „						
522	„	260	„ „ 20 „ „ „ „	5 „	† 48 „						
523	„	260	„ „ 20 „ „ „ „	6 „	† 24 „						

$^1/_2$ Stunde bei 100° stehen. Die Influenzabacillen entwickelten sich auf diesem Nährboden sehr gut, so dass ich für meine Immunisirungszwecke dieses Material sehr gut benutzen konnte. Von acht so behandelten Meerschweinchen konnte ich bei vier eine ziemlich hohe Vaccination erreichen, wie aus der vorstehenden Tabelle (VI) ersichtlich ist.

Auch bei Hunden wurden einige Immunisirungsversuche angestellt. Wie bekannt, besitzen diese Thiere eine sehr hohe Widerstandsfähigkeit gegenüber den Influenzabacillen; ich konnte daher den Immunitätsgrad bei den behandelten Thieren nicht so leicht schätzen, wie bei Meerschweinchen, die sich für Influenza weit empfänglicher zeigen. Ein Hund (1090) von 7 ^{grm} Gewicht bekam im Laufe von 3 Monaten 269 lebendige Blutagarculturen in's Peritoneum in immer steigenden Mengen; die letzte Injection betrug 70 lebendige Culturen und war für ein unbehandeltes Thier tödtlich.

Ein zweiter Hund (1681) von 10 ^{kg} Gewicht ertrug ohne besonderen Beschwerden im Laufe von 4 Monaten die ungeheure Menge von 455 lebendigen Agarculturen. Die letzte Injection betrug 150 Culturen.

Nach den hier vorgeführten Experimenten bleibt uns noch wenig übrig über die Immunisirungsmethoden zu sagen; wollen wir die Resultate zusammenfassen, so können wir aus dem eben Gesagten mit grosser Wahrscheinlichkeit schliessen, dass es möglich ist, ähnlich wie bei anderen Infectionen, auch gegen Influenza eine experimentelle Immunisirung zu erreichen; und wenn man auch bei einer solchen Arbeit ziemlich viele Misserfolge zu rechnen hat, so kann man die oben citirte Möglichkeit nicht ausschliessen. Jeder, der mit Immunisirungsversuchen gearbeitet hat, weiss, wie es unmöglich ist, an's Ziel zu kommen, ohne auf dem Schlachtfelde unzählbare Opfer gelassen zu haben; und wenn dies bei fast allen den bekannten Mikroorganismen, die man leicht züchten und in ihren biologischen Eigenschaften ja oft mit mathematischer Genauigkeit verfolgen kann, der Fall ist, warum sollte es denn auch nicht mit den Influenzabacillen geschehen, bei welchen sich die Schwierigkeiten in viel grösserem Maasse ansammeln, als bei fast allen bekannten Bakterien?

Die Schutzimpfung, die wir bei einigen von unseren Versuchsthieren erreicht haben, war eine ziemlich hohe; es wurde nämlich die Dosis von 20 bis 40 sterilisirten Culturen subcutan gut vertragen; bei der peritonealen Immunisationsprüfung erreichte man bei einigen Meerschweinchen noch bessere Erfolge; ich konnte nämlich bis zu einer 100fach tödtlichen Dosis einspritzen, ohne dass die Thiere Beschwerden erlitten hätten. Wir können uns daher mit unseren Versuchen schon zufrieden erklären, da die von uns erzielte Immunisirung der Thiere diejenige weit übertrifft, die andere Autoren erreicht haben; Delius und Kolle konnten nämlich

bei ihren Versuchen eine 10fach tödtliche Dosis nie überschreiten; die höchste von Slatineano eingespritzte Bakterienmenge betrug 12 minimal tödtliche Dosen.

Was die Dauer der Schutzimpfung bei meinen Thieren anbelangt, so muss ich auch offen gestehen, dass ich nur bei wenigen dieselbe längere Zeit hindurch verfolgen konnte. Da mir nur bei kleinen Thieren die Immunisirung in ziemlich sicherer Weise gelang, so wurde ich gezwungen. viele von den immunisirten Meerschweinchen zu opfern, um die Serumprüfungen in einem ziemlich umfangreichen Maasse anstellen zu können. Ich prüfte daher nur bei drei Meerschweinchen die Dauer der Schutzimpfung; bei Meerschweinchen 461 (vgl. Tab. VI), bestand dieselbe nach einem Monate noch wie früher, so dass ich nach diesem Zeitraume eine intraperitoneale Injection von einer 50fach tödtlichen Dosis machen konnte.

Bei Meerschweinchen 399 (vgl. Tab. V) konnte ich ebenfalls nach 2 Monaten die Immunisirung noch unverändert wahrnehmen.

Meerschweinchen 407 (vgl. Tab. V) starb dagegen nach einer Einspritzung von 5 Culturen, die 3 Monate später nach der letzten Injection vorgenommen wurde.

Man kann aus den hier vorgeführten Experimenten nicht auf eine lange Dauer der erworbenen Immunität schliessen; da die Experimente aber nicht in grossem Maasse angestellt wurden, so kann man dieser letzten Schlussfolgerung nur einen geringen Werth für die Beurtheilung dieser Frage schenken.

Serumprüfung.

Bei meinen Immunisirungsversuchen habe ich, wie natürlich, die Serumprüfung bei den von mir behandelten Meerschweinchen nicht ausser Acht gelassen; ich achtete aber bei meinen Experimenten nicht nur darauf, die präventive oder heilende Wirkung Seitens des Serums der behandelten Thiere zu studiren, sondern auch und vor Allem jene specifischen Eigenschaften, die man im Serum von den immunisirten Thieren in letzter Zeit nachgewiesen hat, genau zu verfolgen.

Es war nämlich von grosser Wichtigkeit, die bakteriologischen und agglutinirenden Eigenschaften von meinen Sera etwas genauer zu studiren. Diese Experimente, die in letzter Zeit mit so grossem Erfolge ausgeführt wurden, kann man von den Begleiterscheinungen einer specifischen Immunität durchaus nicht trennen, wenn man auch im Serum selbst die heilwirkenden Substanzen nicht findet.

Pfeiffer'sches Phänomen.

Ueber die grundlegende Entdeckung von R. Pfeiffer, die sich als eine der wichtigsten Erscheinungen bewährt hat die im Serum von den immunisirten Thieren zu Tage tritt, brauchen wir nicht viele Worte zu spenden. Die von diesem genialen Autor festgestellten bakteriolytischen Erscheinungen, die sich im Organismus der immunisirten Thiere und in ihrem Serum selbst abspielen, sind von allen Seiten bestätigt worden; ich gebe daher ganz einfach die Resultate von meinen in diesem Sinne angestellten Experimenten.

Das Serum, welches ich für diese Experimente brauchte, stammte aus normalen Thieren, aus Thieren, die mit einer einzigen unschädlichen Influenzainjection vorbehandelt waren und endlich aus Thieren, die einen ziemlich hohen Immunitätsgrad erreicht hatten. Dieses Serum wurde in verschiedenen Mengen (1^{ccm} bis $0 \cdot 2^{ccm}$) zusammen mit einer sich der minimal tödtlichen Dosis sehr annähernden Menge oder mit einer tödtlichen Dosis von Influenzabacillen in die Bauchhöhle von kleinen Meerschweinchen eingespritzt. Die Exsudate wurden mittels Glaskapillaren in verschiedenen Zeitintervallen aus der Bauchhöhle gewonnen und mikroskopisch in frischen und gefärbten Präparaten untersucht. Die Bildung von Granula konnte man bei den so zarten Influenzabacillen besonders in ungefärbten Präparaten nur sehr schwer verfolgen; die Auflösung der Influenzabacillen geschah in so rapider Weise, dass man in den positiven Proben schon nach 10 bis 20 Minuten keine Bacillen mehr auffinden konnte. In der Tabelle VII werden einige von diesen Versuchen kurz zusammengefasst.

Wie aus den hier vorgeführten Experimenten hervorgeht, besitzt das Serum von normalen Kaninchen oder Meerschweinchen keine bakteriolytische Eigenschaft gegenüber den Influenzabacillen im Organismus von anderen Thieren; ebenfalls inactiv blieb das Serum von Thieren, die mit einer einzigen Influenzabacilleneinspritzung vorbehandelt wurden; eine sehr prägnante Auflösung der Influenzabacillen bemerkte man im Gegentheil in dem Serum von Thieren, die eine ziemlich hohe Immunisirung überstanden hatten.

Um die Resultate, was die Specifität der Serumwirkung anbelangt, etwas prägnanter zu gestalten, habe ich bei einer letzten Experimentenreihe den Thieren sammt den Influenzabacillen kleine Mengen von einer sehr wenig virulenten Diplokokkencultur intraperitoneal eingeführt. Die specifische Wirkung des Immunserums trat in diesen Experimenten sehr schön ins Licht, wie aus der nächstfolgenden Tabelle (VIII) zu ersehen ist, denn während die Influenzabacillen schon nach wenigen Minuten aus dem Exsudate verschwunden waren, konnte man in der ersten Zeit eine

Tabelle VII.

Beispiel für die Prüfung des Pfeiffer'schen Phänomens bei normalen und immunisirten Thieren.

Serum liefernde Thiere				Prüfung des Pfeiffer'schen Phänomens									
Nummer	Thier	Gewicht in grm	Vorbehandlung	Nummer	Thier	Gewicht in grm	Intraper. Dosis der Influenzabacillen	Serumdosis in ccm	Zeit der Entnahme des Exsudates nach	Zahl der Influenzabacillen im Exsudate	Verlauf	Sectionsbefund	Bemerkungen
458	Meerschweinchen	350	Vorbehandelt mit 20 ccm ster. Gehirnemulsion aus einem intrachranisch mit I.B. behandelten Kaninchen. Entblutet 6 Tage nach der letzten Einspritzung von vier lebenden I.B.-Culturen.	501	Meerschweinchen	250	$^1/_2$ Cultur	0·25	4 Stunden	Exsudat steril	lebt		Minimal tödtl. Dosis der I.B.-Cultur = $^1/_2$ Cultur.
				502		290	$^1/_2$ „	0·25	10 „	„	„		
		840	Unbehandeltes Controlthier	510		290	$^1/_2$ „	0·5	20 „	zahlreiche I.B.	† 24 Std.	zahlreiche I.B.	
508		300	Vorbehandelt mit 8 ccm ster. Gehirnemulsion. Entblutet 4 Tage nach der letzten intraperitonealen Einspritzg. von 5 lebenden Agarculturen.	526		280	$1^1/_2$ „	0·5	2 „	Exsudat steril	lebt		
				527		210	$1^1/_2$ „	0·5	4 „	„	„		
		290	Unbehandeltes Controlthier	528		270	1 „	0·5	24 „	zahlreiche I.B.	† 48 Std.	zahlreiche I.B.	Minimal tödtl. Dosis $^1/_2$ Cult.
	Kan.	1400	Unbehandeltes Kaninchen	474		800	$^1/_2$ „	1·0	20 „	„	† 24 „		

Tabelle VIII.

Beispiel für die Specifität des Pfeiffer'schen Phänomens mittels gleichzeitiger Einspritzung von Influenzabacillen und Diplokokken.

Serum liefernde Thiere				Prüfung des Pfeiffer'schen Phänomens										
Nummer	Thier	Gewicht in grm	Vorbehandlung	Nummer	Thier	Gewicht in grm	Intraperiton. Dosis der I.B.	Intraperiton. Dosis der Diplokokken	Zeit der Entnahme des Exsudates nach	Zahl der Influenzabacillen im Exsudat	Zahl der Diplokokken im Exsudat	Verlauf	Sectionsbefund	Bemerkungen
				513		215	$^1/_2$ Cultur	$^1/_{10}$ ccm von 24 std. Ascitesbouillon	2 Stunden	keine	zahlreiche	lebt		Minimal tödtl. Dosis der Influenzabac.-Cultur = $^1/_4$ Cultur.
473	Meerschweinchen	280	Vorbehandelt mit 15 ccm Influenzabacillen-Gehirnemulsion	514	Meerschweinchen	215	"	"	4 "	"	"	"		
			Immunisationsprüfung mit 5 ccm leb. Influenzabacillencultur	516		280	"	"	10 "	"	"	"		
			Entblutet 7 Tage nach dieser letzten Einspritzung	517		240	"	"	24 "	"	noch viele	"		
		290	Unbehandeltes Control-Meerschweinchen	512		250	"		10 "	zahlreiche		† 20 St.	zahlr. I.B.	
		270	desgl.	511		230		$^1/_{10}$ D.	10 "		wenige	lebt		
									24 "		keine			

Vermehrung der Diplokokken wahrnehmen. Die Diplokokken waren übrigens auch nach 24 Stunden im Peritonealexsudat in ziemlich grosser Menge zu beobachten.

Agglutination.

Was die agglutinirende Eigenschaften des Serum anbelangt, welches aus den immunisirten Thieren gewonnen wurde, so sollen wir mit grosser Vorsicht vorwärts schreiten, denn, wie ich schon bei anderer Gelegenheit betont habe[1], besitzt manchmal das normale Serum ein schwaches, wenn auch vorübergehendes Agglutinirungsvermögen gegenüber den Influenzabacillen. Es waren daher bei meinen Experimenten zahlreiche Controlversuche nöthig, um bei den normalen Sera diese Erscheinung etwas besser bestimmen zu können.

Die Agglutinationsversuche kann man mit Influenza sehr leicht ausführen, zu diesem Zwecke eignen sich aber die flüssigen Culturen nicht, denn die Gegenwart von Blut ist für die ganze Beobachtung sehr störend. Von Culturen auf festem Nährboden, die nach der Voges'schen Angabe bereitet werden (mit Blut vermischter Agar), gelingt es sehr leicht, eine ganz homogene Aufschwemmung in physiologischer Kochsalzlösung zu gewinnen; die Bacillen bleiben in letzterer sehr lange Zeit suspendirt, wenn man darauf achtet, nicht zu grosse Mengen von Influenzacultur zu gebrauchen. In der Regel genügten zwei Normalösen in 10 ccm physiologischer Lösung vertheilt, um eine leicht opalescirende Flüssigkeit zu bereiten, die sich für die Agglutinationsversuche vortrefflich bewährte. Die Agglutinirungsproben wurden in kleinen Glasröhrchen bei 37° gehalten. Um eventuelle Fehler auszuschliessen, habe ich für die Beurtheilung immer die makroskopische Untersuchung bevorzugt und das Mikroskop nur dann angewendet, wenn ich die erhaltenen Resultate controliren wollte. Da die Influenzabacillen keine Beweglichkeit besitzen, so hätte die einfache mikroskopische Beobachtung der Proben sehr leicht grobe Irrthümer bei der Schätzung der Resultate geben können.

Da die Sache vielleicht nicht ohne Interesse sein kann, will ich hier zuerst über einige von mir auf Menschen angestellten Versuche referiren. Ich studirte nämlich das Agglutinationsphänomen bei einem gesunden Manne, bei zwei acut verlaufenen Fällen von Influenzabronchitis, und endlich bei einem influenzaverdächtigen Falle, welcher aber keine Localisation zeigte. Auch bei einem sonst gesunden Manne, dem ich für andere Zwecke eine ganz kleine Menge von sterilisirter Influenzacultur subcutan einspritzte, prüfte ich die agglutinirende Wirkung des Serums.

---

[1] Sul reperto batteriologico nell' influenza. *Riforma medica.* 1900. Bd. XVI. Nr. 80, 81, 82.

Das Blut wurde bei allen Versuchen aus einer Armvene gewonnen, die Serumuntersuchung geschah immer 24 Stunden nach der Blutentnahme.

Tabelle IX.

Agglutinationsversuch bei einem kräftig gebauten Manne, Wärter in unserer Klinik. (38 Jahre alt.)

Diluition des Serum in der I.B.-Aufschw.	Nach 20 Minuten	Nach 2 Stunden	Nach 4 Stunden	Nach 24 Stunden	Bemerkungen
1:10	0	+	++	++	Das Optimum wird mit ++++ einverstanden, Flöckchenbildung mit + bis zu +++, Aufklärung des Röhrchens mit ++++
1:20	0	0	0	0	
1:50	0	0	0	0	
1:100	0	0	0	0	

Tabelle X.

Agglutinationsversuch bei einem sonst gesunden Manne, dem subcutan 2 mg vor einer $1^1/_2$ Stunde bei 56° sterilisirter Influenza-Cultur injicirt wurden (Schüttelfrost, Fieber bis 40°, Mattigkeit, Kopfschmerzen; nach 48 Stunden wieder gesund), Blutentnahme 2 Tage nach der Einspritzung von Influenzabacillen.

Diluition des Serum	Nach 20 Minuten	Nach 2 Stunden	Nach 4 Stunden	Nach 24 Stunden	Bemerkungen
1:10	+	++	+++	++++	Vollkommene Agglutination ++++
1:20	0	0	+	++	
1:50	0	0	0	0	

Tabelle XI.

Agglutinationsversuche bei zwei Fällen von Bronchopneumonitis. — Bei dem ersten (a) ergiebt die Lungenuntersuchung diffuse Rasselgeräusche besonders an den Basen, Fieber 38°, grosse Mattigkeit. Zahlreiche Influenzabacillen im Sputum, fast in reiner Cultur. Dauer der Krankheit 14 Tage, ist seit 7 Tagen entfiebert (Blutentnahme). Bei dem anderen (b) dieselben Erscheinungen Seitens der Brustorgane, hat nur zwei Tage leicht gefiebert (37·5 bis 37·8), dann Temperatur unter der Norm (36·0 bis 35·6), Parese des linken Arms. Zahlreiche Influenzabacillen im Sputum — Blutentnahme 20 Tage nach dem Beginne der Krankheit.

Die Influenza-Culturen, welche für die Agglutinationsprobe benutzt werden, stammen aus dem Auswurfe selbst der beiden Kranken.

Diluition des Serum		Nach				Bemerkungen
		20 Minuten	2 Stunden	4 Stunden	24 Stunden	
Serum a)	1 : 10	0	+ +	+ +	+ + +	Optimum
	1 : 20	0	0	+	+ +	+ + + +
Serum b)	1 : 10	0	0	0	0	
	1 : 20	0	0	0	0	

Tabelle XII.

Agglutinationsversuch bei einem zehnjährigen Mädchen, welches seit 7 Tagen mit Schüttelfrost, hohem Fieber (40°) rheumatischen Schmerzen, Kopfschmerzen, Mattigkeit erkrankt ist. — Keine Localisation, kein Milztumor, keine gastrische Störungen — Entfiebert nach 7 Tagen — (Blutentnahme am 6. Tage des Fiebers).[1] — Agglutination auf Typhus und Coli negativ.

Diluition des Serum	Nach				Bemerkungen
	20 Minuten	2 Stunden	4 Stunden	24 Stunden	
1 : 10	+ +	+ + +	+ + + +	+ + + +	Optimum
1 : 20	+ +	+ + +	+ + + +	+ + + +	+ + + +
1 : 50	+	+ +	+ + +	+ + + +	
1 : 100	0	+	+ +	+ + + +	
1 : 200	0	0	+	+ + +	

Aus diesem zu kleinen Krankenmateriale können wir keine sicheren Schlüsse ziehen; wir können aber ohnehin im Serum von normalen Menschen eine schwache Agglutinationsfähigkeit anerkennen, welche aber Diluitionen von 1 : 10 bis 1 : 20 nicht zu übertreffen im Stande ist; bei dem sonst normalen Manne, der mit einer sehr kleinen Menge von sterilisirter Influenzabacillen-Cultur eingespritzt wurde, trat keine besondere Erhebung der normalen Agglutinationsfähigkeit ein; ebenfalls bei zwei charakteristischen Influenzafällen, bei denen vielleicht zu früh die Agglutination geprüft wurde. Ueber die positiven Resultate des letzten Falles wage ich keine Schlussfolgerungen zu ziehen, denn man konnte bei demselben wegen Mangels an irgend welcher Localisation nicht mit Sicherheit die Diagnose Influenza stellen. Vielleicht traf die positive Agglutination nicht aus reinem Zufalle zu; da aber dieser Fall der Privatpraxis gehörte, so wurde mir nicht erlaubt, weitere Forschungen zur endgültigen Lösung der Frage anzustellen. Jedenfalls scheint es mir, dass es sich sehr lohnen würde, weitere Studien über dieses ziemlich interessante Thema anzustellen.

Wie verhält sich nun das Serum von normalen Thieren? Ich untersuchte zu diesem Zwecke das Serum von vier normalen Meerschweinchen, drei Kaninchen und einem Hunde.

[1] Die bakter. Untersuchung des Blutes fiel negativ aus.

Tabelle XIII.

Agglutinationsversuche mit Serum von normalen Thieren.

Thier	Diluition d. Serum	Nach 20 Minuten	2 Stunden	4 Stunden	24 Stunden	Bemerkungen
Meerschw. a)	1:10	0	0	0	0	Optimum
„ b)	1:10	0	+	++	+++	++++
„	1:20	0	+	++	+++	
„	1:50	0	0	0	0	
„ c)	1:20	+	++	+++	++++	
„	1:50	0	0	0	0	
„	1:100	0	0	0	0	
„ d)	1:50	0	0	0	0	
„	1:100	0	0	0	0	
Kaninchen a)	1:20	+	++	+++	++++	
„	1:50	0	0	0	+	
„	1:100	0	0	0	0	
„ b)	1:50	0	0	0	0	
„	1:100	0	0	0	0	
Hund a)	1:10	0	+	++	++++	
„	1:100	0	+	++	++++	
„	1:300	0	0	++	+++	
„	1:500	0	0	0	0	

Wie aus dieser Tabelle ersichtlich, besitzt das Serum von normalen Thieren manchmal eine schwache Agglutinirungsfähigkeit, die bei Meerschweinchen und Kaninchen in der Proportion von 1:10 bis 1:20 zum Vorschein kommt; höhere Diluitionen bleiben fast immer ohne Erfolg. Von den Thiergattungen, die ich zu untersuchen Gelegenheit hatte, zeigte ein Hund eine ziemlich starke Agglutination in Proportionen bis zu 1:300.

Es ist merkwürdig, dass Slatineano bei seinen Agglutinirungsversuchen mit Serum von immunisirten und normalen Thieren die agglutinirende Eigenschaften von einigen normalen Sera, die ich übrigens schon vor einigen Jahren in einer italienischen Zeitschrift[1] beschrieben habe, ganz übersah; wovon dies wohl abhängt, kann ich nicht sagen; bei meinen Versuchen konnte ich aber mehrmals beobachten, dass das normale Serum seine schwache Agglutinationsfähigkeit auf die Influenzabacillen nur kurze Zeit behält, denn oft bei dem Wiederholen nach einiger Zeit von Versuchen, die früher positiv ausgefallen waren, blieb die Agglutination völlig aus. Um diese Thatsache etwas besser in's Klare zu stellen, habe ich bei einem normalen Kaninchenserum die Agglutinirungsproben in verschiedenen Zeitintervallen nach der Blutentnahme angestellt.

[1] *Riforma medica.* Bd. XVI. Nr. 80, 81, 82.

Tabelle XIV.

Agglutinationsversuche mit Serum von Thieren, die eine einzige Injection überstanden haben.

Thiere, die das Serum geliefert haben					Agglutinationsversuche					
Nr.	Thier	Menge der injicirten Influenzabacillen	Stelle der Injection	Zeit der Blutentnahme	Dilution	20 Min.	2 Std.	4 Std.	24 Std.	Bemerkungen
762	Kaninchen	3 steril. Agarculturen	periton.	entblutet nach 2 Tagen	1 : 10	0	0	0	0	Optimum ++++, kleine Flöckchenbildung ++, grosse Flöckchenbildung +++, Aufklärung d. Flüssigkeit ++++.
767	„	5 „ „	subcutan	„ „ 2 „	1 : 10	0	0	0	0	
786	„	5 „ „	„	„ „ 5 „	1 : 20	+++	++++	++++	++++	
					1 : 50	0	0	+	++	
					1 : 100	0	0	0	0	
788	„	5 „ „	„	„ „ 6 „	1 : 20	++	+++	+++	++++	
					1 : 50	0	0	0	0	
					1 : 100	0	0	0	0	
787	„	5 „ „	„	„ „ 9 „	1 : 20	++	++++	++++	++++	
					1 : 50	0	0	++	+++	
					1 : 100	0	0	0	0	
763	Meerschw.	3 „ „	periton.	„ „ 3 „	1 : 10	0	0	0	0	
782	„	3 „ „	subcutan	„ „ 5 „	1 : 20	++	+++	++++	++++	
					1 : 50	0	0	0	0	
					1 : 100	0	0	0	0	
770	„	3 „ „	„	„ „ 8 „	1 : 20	0	+	++	+++	
					1 : 50	0	0	0	0	
784	„	3 „ „	„	„ „ 9 „	1 : 20	++	+++	++++	++++	
					1 : 50	0	+	++	+++	
					1 : 100	0	0	0	0	
1268	Hund	50 leb. Agarculturen	intraperit.	„ „ 8 „	1 : 300	+++	++++	++++	++++	
					1 : 500	0	0	+	++	
					1 : 1000	0	0	0	0	

Tabelle XV.

Agglutinationsversuche mit Serum von immunisirten Thieren.

Behandlung der das Serum liefernden Thiere					Agglutinationsversuche					Bemerkungen
Nr.	Thier	Subcutane Vorbehandlung	Letzte intraperit. Injection	Zeit der Blutentnahme	Dilution	20 Min.	2 Std.	4 Std.	24 Std.	
518	Meerschw.	Steril. Perit.-Exsudat	5 leb. I.B.-Culturen	entblutet nach 3 Tagen	1 : 50	+++	++++	++++	++++	Kleine Flöckchenbildung ++, grosse Flöckchenbildung +++, totale Aufklärung ++++.
					1 : 100	+++	++++	++++	++++	
470	„	15 ster. I.B.-Gehirnemulsionen	4 „	„ „ 5 „	1 : 20	+++	++++	++++	++++	
					1 : 50	+++	++++	++++	++++	
					1 : 100	+++	++++	++++	++++	
458	„	20 „ „	4 „	„ „ 6 „	1 : 50	+++	++++	++++	++++	
					1 : 100	+++	++++	++++	++++	
					1 : 200	+++	++++	++++	++++	
551	„	168 ster. I.B.-Culturen	18 „	„ „ 6 „	1 : 50	+++	++++	++++	++++	
					1 : 100	+++	++++	++++	++++	
					1 : 200	+++	++++	++++	++++	
					1 : 500	++	+++	+++	++++	
					1 : 1000	0	0	0	0	
1090	Hund	229 „ „	70 „	„ „ 21 Tagen	1 : 200	+++	++++	++++	++++	
					1 : 500	+++	++++	++++	++++	
					1 : 1000	++	+++	++++	++++	
					1 : 10000	0	0	0	0	
1681	„	455 „ „	150 „	„ „ 6 „	1 : 100	+	+++	++++	++++	
					1 : 500	+	+++	++++	++++	
					1 : 1000	0	++	+++	++++	
					1 : 5000	0	+	+++	++++	
					1 : 10000	0	+	++	++++	

Die Resultate entsprachen gar nicht meiner Erwartung, denn dasselbe Serum, welches 24 Stunden nach der Blutentnahme in einer Diluition von 1:10 positiv agglutinirte, nach 3 Tagen sein Agglutinationsvermögen ganz eingebüsst hatte.

In der vorstehenden Tabelle (Tab. XIV) werden nun die Experimente kurz zusammengefasst, die mit dem Serum von Thieren angestellt wurden, die einer einzigen Einspritzung von Influenzabacillen widerstanden hatten.

Wie aus der Tabelle XIV ersichtlich, ist eine einzige Einspritzung von ziemlich grossen Dosen von Influenzabacillen nicht im Stande, das natürliche Agglutinationsvermögen des Serums von diesen Thieren nur in geringem Grade zu steigern. Die Agglutination tritt in Diluitionen von 1:20 fast immer ein, wenn die Blutentnahme bei dem Thiere in der richtigen Zeit ausgeführt wird, vermag aber die Proportion 1:50 kaum zu erreichen. Wenn man die Thiere nur kurze Zeit (2 bis 3 Tage) nach der Einspritzung von Influenza entblutet, bemerkt man im Gegentheil eine Erniedrigung des natürlichen Agglutinirungsvermögens: das Serum von diesen Thieren (Meerschweinchen 763, Kaninchen 762, 767) giebt auch in der starken Proportion von 1:10 negative Resultate.

Anders verhält sich das Serum von Thieren, die einem längeren Immunisirungsprocesse unterworfen werden; man kann ziemlich hohe Agglutinationswerthe erreichen, die oft in den Proportionen von 1:200 bis zu 1:500 zu Tage treten. In der Tabelle XV werden diese Experimente kurz zusammengefasst.

Um nun die Specifität der in dieser Tabelle vorgeführten Experimente etwas besser in's Licht zu stellen, habe ich noch einige Versuche angestellt, die in den nächsten Tabellen referirt werden.

Tabelle XVI.
Agglutinationsversuch auf Influenzabacillen mit Typhusimmunserum.

Serumlieferndes Thier			Agglutinationsprüfung					
Nr.	Thier	Vorbehandlung	Diluition d. Serum	nach 20 Min.	2 Std.	4 Std.	24 Std.	Bemerkungen
898	Kan.	Wird mit drei ster. Typhusculturen im Laufe von 12 Tagen subcutan vorbehandelt; 3 Tage nach der letzten Einspritzung von $1^1/_2$ Cultur Blutentnahme	1:10	+	++	+++	++++	Optimum ++++
			1:20	0	0	++	++	
			1:50	0	0	0	0	
			1:500	0	0	0	0	

Tabelle XVII.

Agglutinationsversuch auf Typhusbacillen mit Influenzaimmunserum.

Serumlieferndes Thier			Agglutinationsprüfung					
Nr.	Thier	Vorbehandlung	Diluition d. Serums	nach 20 Min.	2 Std.	4 Std.	24 Std.	Bemerkungen
551	Meerschw.	168 sterilisirte Influenzabacillen-Culturen	1:10	0	+	++	+++	Optimum ++++
			1:20	0	0	0	0	
			1:50	0	0	0	0	

Bei einem Kaninchen, welches mit Typhus vorbehandelt war, zeigte das Serum keine höhere Agglutinationsfähigkeit wie normales Kaninchenserum; ebenfalls das Serum von einem mit Influenza vorbehandelten Meerschweinchen wirkte auf Typhusbacillen nicht agglutinirend.

Das Serum von mit Typhus vorbehandelten Thieren besitzt also kein höheres Agglutinationsvermögen wie das Serum von normalen Thieren gegenüber den Influenzabacillen. Ebenfalls zeigt das Serum von gegen Influenza immunisirten Thieren keine höhere Agglutinationsfähigkeit auf Typhusbacillen, wie normales Serum.

Aus allen den hier vorgeführten Experimenten können wir nun mit Sicherheit schliessen, dass im Serum von den Thieren, die gegen Influenza immunisirt werden, specifische Veränderungen in sehr klarer Weise auftreten, die sich mit der Auflösung von den Influenzabacillen im Thierorganismus und mit einer ziemlich hohen Agglutinationsfähigkeit derselben in vitro kundgiebt.

Schützende Wirkung des Immunserums.

Wir wollen nun zuletzt auch einige Worte unseren Versuchen schenken, die wir zur Erzeugung einer passiven Immunität angestellt haben. Wie es selbstverständlich, treten gerade bei dieser Art von Versuchen die grössten Schwierigkeiten hervor; es ist gar nicht eine einfache Sache, ein Serum zu bereiten, welches einen sicheren Schutz gegen eine Infection gewährt, und alle Autoren, die mit solchen Experimenten gearbeitet haben, wissen, wie viele Hindernisse sich entgegenstellen, bis man das Ziel erreichen kann. Und wenn ich auch von dem positiven Ausfallen von den bakteriolytischen und agglutinirenden Versuchen, die mit grosser Wahrscheinlichkeit eine erste Vorstufe in den Immunisirungsvorgängen bilden, ermuthigt wurde, auch über die schützende Eigenschaft von meinen Sera die Versuche anzustellen, hegte ich schon im Voraus nicht grosse Hoffnungen auf diesen letzteren, da die Bedingungen für ein schützendes

oder heilwirkendes Serum sich viel complicirter gestalten, als diejenigen, die zur Erreichung eines einfachen Agglutinirungsvermögens nöthig sind.

Viele von den in diesem Sinne angestellten Versuchen fielen schon vom Anfange negativ aus; oft zeigte das Serum eine ziemlich ausgeprägte Agglutination, war aber nicht im Stande, gegen eine 10- bis 20 mal tödtliche Dosis zu schützen. Ich konnte mich aber endlich nach vielen missglückten Versuchen von der Nothwendigkeit überzeugen, die Immunisirung viel höher treiben zu müssen und dieselbe mit möglichst frischen und virulenten Culturen auszuführen. Nur nachdem ich diese zwei Bedingungen in ziemlich hohem Maasse erfüllen konnte, war es mir möglich, einige günstige Resultate zu erhalten, die, wenn auch nicht sehr glänzend, mich doch für die Möglichkeit einer schützenden Wirkung Seitens des Immunserums mit grosser Wahrscheinlichkeit schliessen liessen.

Um die Experimente, die ich in dieser Richtung angestellt habe, ins richtige Licht zu setzen, soll hier kurz über das Verhalten von normalem Serum berichtet werden. Diesen Versuchen würde ich gerade nicht viele Worte schenken; da aber in der Arbeit von Delius und Kolle dem Serum von normalen Thieren eine wenn auch minimal schützende Kraft gegen die intraperitoneale Einverleibung von Influenzabacillen zugeschrieben wird, so glaube ich, dass es nicht ohne Interesse ist, auch einige von meinen Versuchen hier wiederzugeben, bei welchen es mir nie gelungen ist, eine solche protective Wirkung Seitens des normalen Serum beobachten zu können, obwohl ich zahlreiche Versuche zu diesem Zwecke angestellt habe; einmal geschah mir im Gegentheil, dass gerade die mit normalem Serum eingespritzten Thiere zu Grunde gingen, während die Controlthiere, die mit derselben Dosis von Influenza eingespritzt wurden, am Leben blieben. Einige von diesen Experimenten werden in der Tabelle XVIII kurz zusammengefasst.

Wie aus dieser Tabelle hervorgeht, schützt normales Serum von Kaninchen und Meerschweinchen gegen die gleichzeitige Einspritzung von tödtlichen Dosen von Influenzabacillen gar nicht; dem normalen Hundeserum kann man ebenfalls keine sicher schützende Wirkung zuschreiben. Vielleicht wurden bei diesen Versuchen die tödtlichen Dosen zu hoch gestalten; bei den meisten Experimenten war aber die Virulenz der angewendeten Culturen auch eine sehr schwache. Wie es nun sei, so können wir aus dem eben Gesagten dem normalen Serum keine Schutzwirkung gegen die gleichzeitige Einspritzung von Influenza zuschreiben.

Was die Experimente anbelangt, die mit Immunserum angestellt worden sind, so muss ich schon im Voraus offen gestehen, dass ich bei meinen ersten mit Meerschweinchen angestellten Versuchen sehr oft

Tabelle XVIII.

Beispiel für die schützende Kraft von normalem Serum gegen die intraperitoneale Einspritzung von Influenzabacillen.

Thier, welches das Serum geliefert hat	Meerschweinchen, welchen das Serum injicirt wird					
	Nummer	Gewicht in grm	Intraperit. Dosis von I.B.-Cultur	Dosis des Serums in ccm	Verlauf	Sectionsbefund
Normales Kaninchen-serum	175	300	8 Oesen	1·0	† 20 Std.	Reincultur von I.B.
	196	300	2 „	0·5	† 20 „	„ „
	189	300	3 „	Controle	lebt	
Normales Kaninchen-serum	427	225	9 Oesen	1·0	† 20 Std.	Reincultur von I.B.
	428	210	8 „	1·0	† 20 „	„ „
	484	210	$^1/_4$ „	Controle	† 20 „	„ „
Normales Meerschw.-serum	751	200	6 Oesen	2·5	† 20 Std.	Reincultur von I.B.
	752	220	3 „	0·25	† 20 „	„ „
	749	220	$^1/_2$ „	Controle	† 20 „	„ „
Hund, normal	1287	270	5 Oesen	1·0	† 20 Std.	Reincultur von I.B.
	1286	200	1 Oese	Controle	† 20 „	„ „
Hund, normal	1869	170	1 Oese	1 intraper.	† 20 Std.	Reincultur von I.B.
	1870	200	2 Oesen	1 „	† 20 „	„ „
	1871	330	2 „	1 subcutan	† 48 „	„ „
	1872	370	5 „	1 „	† 36 „	„ „
	1858	220	$^1/_{10}$ „	Controle	† 20 „	„ „

negative Erfolge erhalten habe. Auch bei jenen Thieren, die eine bedeutende Menge von Influenza gut vertragen hatten, konnte ich im Serum eine sehr schöne Agglutination bemerken, die schützende Kraft desselben aber war nur eine sehr geringe. Ich will hier nur ein Beispiel von einem Versuche vorführen, das ich bei Meerschweinchen 551 angestellt habe. Dieses Thier, wie aus der Tabelle III ersichtlich ist, widerstand einer 100fach tödtlichen Dosis von Influenza. Das Serum zeigte eine sehr schöne Agglutination (Tab. XV), die in einer Diluition von 1 : 500 sehr schön ins Licht trat. Und doch war die schützende Kraft desselben Serum eine sehr geringe.

Tabelle XIX.

Beispiel für die schützende Kraft vom Serum von Meerschweinchen 551.

Serum lieferndes Thier Vorbehandlung	Meerschweinchen, welchen das Serum injicirt wird					
	Nummer	Gewicht in grm	Intraperit. Dosis von der I.B.	Intraperit. Dosis des Serums in ccm	Verlauf	Sectionsbefund
Meerschw. 551 bekommt subcutan 168 sterile I.B.-Culturen in 14 Monaten. Blutentnahme 1 Tag nach der letzten Einspritzung von 18 leb. I.B.-Culturen.	742	300	3 Agarcult.	0·5	† 48 Std.	Culturen steril
	743	300	2 „	0·25	lebt	
	744	270	1 „	0·125	† 48 Std.	„ „
	745	220	1 „	0·25	lebt	
	746	250	1/2 „	0·125	„	
Unbehandeltes Controlthier	751	200	2 „	0·5	† 20 Std.	Reinculturen von I.B.
„	752	220	1 „	0·25	† 20 „	„ „
	749	220	1/2 „	Controle ohne Serum	† 20 „	Reinculturen von I.B.
	750	200	1/8 „	„	† 20 „	„ „

Das Serum von diesem Meerschweinchen war nicht im Stande, gegen eine 24 mal tödtliche Dosis in der ziemlich grossen Menge von 0·5 ccm zu schützen; das so behandelte Thier starb aber erst nach 48 Stunden, bei der Section waren nur die Zeichen einer ziemlich hohen Hyperämie von allen Organen bemerkbar; kein Exsudat war in der Bauchhöhle vorhanden, die Culturversuche, die angestellt wurden, blieben alle steril. Bei Meerschweinchen 743, 745, 746 schützte die gleichzeitige Einspritzung von Immunserum gegen eine 4- bis 8- bis 16 fach tödtliche Dosis.

Meerschweinchen 744, welches eine Einspritzung von einer 8 mal tödtlichen Dosis intraperitoneal bekam, war nicht im Stande, einer so niedrigen Menge von Influenza zuwiderstehen.

Diese Resultate kann man gewiss nicht als brillant betrachten, die Wirkung des Serums ist bei diesen Versuchen eine sehr geringe, und auch ziemlich unbeständig; und doch waren diese Versuche die glücklichsten, denn alle anderen Experimente, die ich mit dem Serum von Thieren anstellte, die nicht so hoch wie Meerschweinchen 551 immunisirt waren, fielen noch viel schlechter aus.

Bei der Durchmusterung von allen diesen Experimenten, bei welchen die Resultate sich etwas günstiger bei den höher immunisirten Thieren

gestalteten und immer schlechter wurden, je nachdem die Thiere niedrigere Dosen von Influenza überstanden hatten, liess sich in klarer Weise schliessen, dass die Immunisirung bei meinen Thieren noch nicht so hoch getrieben war, um ein Serum erlangen zu können, welches positive Resultate in constanter Weise hätte liefern können. Die Fortsetzung von meinen Immunisirungsversuchen mit Meerschweinchen schien mir nun gar nicht geeignet, um etwas rascher ans Ziel zu gelangen. Es ist in der That gar nicht der Mühe werth, mit so kleinen Thieren zu arbeiten, um zuletzt, falls die Sache gut gelingt, eine so kleine Menge von Serum zu erlangen. Kaninchen widerstehen, wie gesagt, der Behandlung sehr schlecht; ich zog es vor, von nun an mit Hunden zu arbeiten, denn wie ich es schon am Anfange dieser Arbeit betont habe, vertrugen diese Thiere ja auch bedeutende Mengen von Influenzabacillen sehr gut. Ich achtete auch viel darauf, immer möglichst virulente Culturen anzuwenden; und zu diesem Zwecke schien es mir zweckmässig, bei jeder Einspritzung von Influenzabacillen, immer frisch aus Sputum isolirte Culturen zu gebrauchen, da es sich gar nicht lohnt, mit veralteten Culturen zu arbeiten.

Was die Behandlung der Thiere anbelangt, so sei hier vor Allem auf die Dauer derselben aufmerksam gemacht, die eine möglichst lange sein soll und auf die Menge des zu injicirenden Influenzabacillen-Materiales. Um ein actives Serum erlangen zu können, ist es angezeigt, sehr grosse Culturmassen einzuimpfen; und diese ist vielleicht die grösste Schwierigkeit, die sich bei diesen Versuchen entgegenstellt; eine Impfung von mehr als hundert Influenzaculturen in einem Male ist eine gar nicht so leichte Sache, und doch sind solche und auch höhere Dosen durchaus erforderlich, um ein ziemlich actives Serum zu bekommen. Ich will hier nur in flüchtiger Weise auf die mühsame Arbeit hindeuten, welche für die Bereitung von so vielem Blutagarmateriale und für die Impfung desselben durchaus nöthig ist. Bei meinen Experimenten habe ich es nicht vorgezogen, mit Blutbouillen zu arbeiten, denn, abgesehen von der Schwierigkeit, die Blutbouillen in steriler Weise zu bereiten, hätte ich mehrere Liter derselben einimpfen müssen, um eine Menge von Influenzabacillen zu erlangen, die sich der grossen Menge von 150 Agarculturen, die ich meinem letzten Hunde in einem Male einspritzte, annähern konnte. Der Gebrauch von Petruschky-Schalen bietet dagegen sehr grosse Vortheile.

Die Influenzabacillen-Culturen, die für Hunde bestimmt sind, brauchen nicht sterilisirt zu werden, da sie von diesen Thieren sehr gut vertragen werden. Ich zog es vor, bei meinen Experimenten zur Vermeidung von Abscessen die Einspritzungen von Influenza in die Bauchhöhle direct auszuführen. Und nun erlaube ich mir, das Protokoll von einem von mir in letzter Zeit behandelten Hunde hier in kurzer Weise vorzuführen.

Tabelle XX.

Beispiel für das Immunisirungsprotokoll von Hund 1681, welcher mit Injectionen von Influenza in steigenden Dosen behandelt wurde.

Datum der Injectionen	Gewicht in kg	Intraperitoneale Dosis der Influenzabacillen	Verlauf	Sectionsbefund
7. I.	10·0	10 leb. Agarculturen	leicht krank	
25. I.	10·0	20 „ „	„ „	
8. II.	11·0	25 „ „	ganz wohl	
21. II.	11·0	50 „ „	„ „	
12. III.	11·500	80 „ „	„ „	
8. IV.	12·0	100 „ „	leicht krank nach 48 Std. wieder wohl	
4. V.	12·0	150 „ „	desgl.	
		450	Wird 6 Tage nach d. letzten Injection entblutet.	In der Bauchhöhle sehr geringe Menge von purul. Exsudate, Zeichen einer leicht adhäsiven Peritonitis, Organe etwas hyperämisch, Cult. steril

Aus diesem Hunde, welcher ohne besondere Beschwerden die ziemlich grosse Menge von 450 Culturen im Laufe von ungefähr 4 Monaten als intraperitoneale Injection bekommen hatte (letzte Injection 150 Culturen). wurde das Blut 6 Tage nach der letzten Einspritzung entnommen. Das Serum besass sehr schöne agglutinirende Eigenschaften (vergl. Tab. XV). Auf seine schutzwirkende Kraft geprüft, gab es folgende Resultate.

Tabelle XXI.

Beispiel für die schützende Kraft des Serums von Hund 1681. (Gleichzeitige intraperitoneale Injection von Serum und Influaenzabacillen.)

Thier	Nr.	Gewicht in grm	Intraperiton. Dosis der Influenzabacillen	Intraperiton. Dosis des Serums in ccm	Verlauf	Section
Meerschw.	1863	150	1 Oese	1	lebt	
„	1864	250	2 „	1	„	
„	1865	260	5 „	1	,	
„	1866	250	$^1/_2$ „	0·5	„	
„	1879	260	5 „	2	„	
„	1880	260	2 „	1	„	
„	1882	180	2 „	1	„	
„	1883	250	2 „	0·1	„	
„	1888	190	10 „	2	† nach 4 Tagen	Cultur steril

Tabelle XXII. (Fortsetzung.)
Controle.

Thier	Nr.	Gewicht in grm	Intraperiton. Dosis der Influenza-bacillen	Intraperiton. Dosis des Serums in ccm	Verlauf	Section
Meerschw.	1858	220	$^1/_{10}$ Oese		† 20 Std.	Reine Cultur
"	1869	170	1 "	1 ccm Normal-serum	† 20 "	"
"	1870	200	2 "	1 " "	† 20 "	"
"	1871	330	2 "	1 " "	† 24 "	"
"	1872	370	5 "	1 " "	† 48 "	"

Die Experimente, die in der Tab. XXI vorgeführt werden, sind viel besser ausgefallen, als diejenigen, die mit Immunserum, welches aus Meerschweinchen stammte, angestellt worden sind. Ich konnte nämlich höhere Dosen und auch virulentere Culturen dieses Mal gebrauchen, als es früher der Fall gewesen war. Diese Experimente stellen gewiss nicht das Optimum dar, welches bei solchen Versuchen zu erwarten ist; die Resultate wären vielleicht auch besser ausgefallen, wenn man die Immunisirung höher getrieben hätte.

Die schützende Kraft von diesem letzten Immunserum soll man aber auch nicht zu gering schätzen; es ist uns in der That gelungen, mit einer ziemlich grossen Menge von Serum gegen die gleichzeitige Einspritzung von einer 50 fach tödtlichen Dosis zu schützen; wenn wir eine 100 fach tödtliche Dosis erreichten, da konnten wir nur eine Verzögerung des Todes bemerken; bei diesen Thieren war der culturelle Sectionsbefund negativ.

Nicht sehr gute Resultate wurden bei der abgesonderten Einspritzung von Serum und Cultur erzielt. Wenn nämlich das Serum subcutan eingespritzt wurde, starben fast alle Thiere nach der intraperitonealen Injection von Influenza; der Tod trat auch hier in der Regel mit einer Verzögerung von 3 bis 4 Tagen ein. Dieses Serum wurde von mir in dunklem und in einem kühlen Orte aufbewahrt; es verlor aber schon nach einigen Tagen seine schützende Kraft fast vollständig.

Wirkung der Galle von den Influenza-Thieren.

Nach der genialen Entdeckung von R. Koch über die schützende Wirkung der Galle von an Rinderpest eingegangenen Thieren ging man daran, auch bei anderen Infectionskrankheiten die schützende Wirkung der Galle nach dieser Richtung zu untersuchen. Die Studien über dieses Thema sind aber nicht so weit vorgeschritten, denn es fehlen noch jetzt die Angaben über das Verhalten der Galle bei vielen bekannten Infectionen. Nur bei Lissavirus giebt es ziemlich umfangreiche Veröffentlichungen;

Frantzius[1] glaubte nämlich gefunden zu haben, dass sich in der Galle eines an Lissa gestorbenen Thieres, ähnlich wie bei Rinderpest, Schutzstoffe bildeten, die andere Thiere zu retten im Stande waren. Die Annahme von Frantzius wurde aber von den Versuchen von anderen Autoren (Vallée[2], Kraus[3]) als unrichtig erklärt, denn auch normale Galle war im Stande, auf das Lyssavirus eine zerstörende Wirkung auszuüben. In der vor Kurzem erschienenen Arbeit von Neufeld[4] wird auch auf eine bakteriolytische Wirkung von normaler Galle auf Pneumokokken hingewiesen. Ich will es hier auch nicht unterlassen, eine Arbeit von Vincenz[5] zu erwähnen, der die antitoxische Wirkung der Galle von tetanisirten Thieren mit ziemlich günstigen Resultaten studirte.

Bei der Gelegenheit von meinen bakteriologischen Studien über Influenza lag es nahe, auch das Verhalten der Galle gegenüber der Influenzainfection nachzuforschen. Und da die Resultate, die ich mit der Galle von den an Influenza eingegangenen Thieren anstellte, wenn nicht positiv, jedoch in ziemlich befriedigender Weise ausfielen, so glaubte ich, dass es nicht ohne Interesse sein würde, auch die schützende Wirkung der Galle von den immunisirten Thieren etwas genauer zu studiren.

Um sichere Schlüsse aus diesen Experimenten ziehen zu können, war es angezeigt, sich früher über die eventuelle baktericide Eigenschaft der normalen Galle zu orientiren. Ich prüfte daher, ob man durch Zusatz von Galle einem für Influenza passenden Nährboden das Wachsthum der Influenzabacillen auf demselben verhindern konnte. Diese Experimente, über welche ich bei anderer Gelegenheit berichtet habe, fielen alle negativ aus, denn nicht nur der Zusatz von Galle war nicht im Stande, die Influenzabacillen in ihrem Wachsthum auf Blutagar zu verhindern, sondern es gelang mir sehr gut, durch Zusatz von stark mucinhaltiger Menschengalle auf dem einfachen Agar ein ziemlich üppiges Wachsthum der Influenzabacillen zu bewirken. Dass dieser Nährboden aber nicht sehr passend für die Influenzabacillen war, konnte ich aus den zahlreichen Involutionsformen, die ich bei den Influenzabacillen bemerken konnte, schliessen.

Es blieb mir nun übrig, die Wirkung von normaler Galle gegenüber den Influenzabacillen im Thierorganismus selbst zu studiren; einerseits untersuchte ich, ob durch die Gegenwart von Galle durch längere Zeit die Influenzabacillen ihre Virulenz einbüssen, oder nicht; andererseits studirte ich bei anderen Versuchen das Verhalten der Thiere bei einer gleichzeitigen Einspritzung in die Bauchhöhle von Galle und Influenzabacillen.

[1] *Centralblatt für Bakteriologie.* 1898. Bd. XXIII.
[2] *Annales de l'Institut Pasteur.* 1899.
[3] *Diese Zeitschrift.* Bd. XXXIV. [4] *Ebenda.*
[5] *Deutsche med. Wochenschrift.* 1898. Nr. 34.

Was die ersteren Versuche anbetrifft, wurde von mir einer Aufschwemmung von Influenzabacillen in physiologischer Kochsalzlösung etwas Galle zugesetzt und 2 bis 24 Stunden im Brütschranke bei einer Temperatur von 37° gehalten. Bei dem Zusatze der Galle zu diesen so hergestellten Emulsionen bemerkte ich fast immer eine leichte Aufklärung der opalescirenden Flüssigkeit, so dass ich Anfangs an eine bakteriolytische Eigenschaft Seitens der normalen Galle glaubte, derjenigen ähnlich, die von Neufeld letztens bei Diplokokken beschrieben wurde. Die mikroskopische Untersuchung von diesen Flüssigkeiten liess aber immer sehr zahlreiche Influenzabacillen bemerken, die durch den Zusatz von Galle etwas kleiner und kürzer, so wie kleine Diplokokken aussahen. Die Widerimpfung auf Blutagar von diesen Emulsionen von Influenza war immer eine positive, ja auch nach 24 stündigem Wirkenlassen der Galle.

Was die Verimpfungen an Thiere anbelangt, verloren die Influenzabacillen-Emulsionen in Gegenwart von Galle ihre Virulenz nicht in höherem Grade als die ohne Zusatz von Galle bereiteten Controlemulsionen von Influenzabacillen, die dieselbe Zeit im Brütschrank gehalten wurden. Um ein schnelles Ueberblicken auf die letztgenannten Experimente zu gestatten, so erlaube ich mir einige Beispiele davon in der Tab. XXIII kurz zusammenzufassen.

Tabelle XXIII.

Beispiel für die Wirkung von normaler Galle, die mit Influenzabacillen längere Zeit hindurch vermischt wird.

Nr.	Thier	Gewicht in grm	Intraperitoneale Dosis von Influenzabacillen und Galle	Verlauf	Sectionsbefund
1587	Meerschw.	210	10 Oesen von Influenzabacillen 2 Stunden bei 37° mit 1 ccm Galle eines normalen Meerschw. in 5 ccm physiolog. Kochsalzlösg. gehalten.	† 20 Std.	Aus Per. und aus Blut reine Culturen von I.B.
1588	„	190	5 Oesen von I.B. $1^1/_4$ Std. bei 37° mit 0·5 ccm Galle eines normalen Kan. in 5 ccm physiolog. Kochsalzlösung gehalten.	† 20 Std.	Im Per. zahlr. I.B.; aus dem Blute sterile Culturen.
1616	„	200	3 Oesen I.B., die 24 Std. bei 37° mit 0·5 ccm Ochsengalle, in 5 ccm physiolog. Kochsalzlösung gehalten.	† 24 Std.	Desgl.
1617	„	200	3 Oesen von I.B. ohne Zusatz von Galle 24 Std. bei 37° in 5 ccm phys. Kochsalzlösung gehalten.	† 20 Std.	Desgl.
1572	„	190	$^1/_2$ Oese v. einer 20 std. I.B.-Cultur.	† 20 Std.	Desgl.
1583	„	160	$^1/_{10}$ „ „ „ 20 std. „ „	Lebt	

Auch die gleichzeitige Einspritzung ins Peritoneum von Influenzabacillen und normaler Galle vermag die dadurch hervorgebrachte peritoneale Infection nicht im Mindesten zu verhindern. Höhere Dosen von Galle sind im Gegentheil selbst und für sich wegen der toxischen und irritativen Wirkung, die sie entfalten, tödtlich. Von den verschiedenen normalen Gallen werden Meerschweinchen- und Kaninchengallen von Meerschweinchen in der Dosis von 1 ccm sehr gut vertragen. Die intraperitoneale oder subcutane Einspritzung von normaler Ochsen- und Hundegalle vermag im Gegentheil sehr oft den Tod auch in der Dosis von 1 ccm mit stark initativen Erscheinungen bei Meerschweinchen hervorzubringen.

Tabelle XXIV.

Beispiel für die Wirkung von einer gleichzeitigen Einspritzung von Influenzabacillen und normaler Galle.

Nr.	Thier	Gewicht in grm	Behandlung	Verlauf	Sectionsbefund
754	Meerschw.	190	6 Oesen von I.B. mit 0·5 ccm normaler Meerschw.-Galle intraper. gleichzeitig eingespritzt	† 20 Std.	Reine Culturen von I.B.
755	"	200	3 Oesen von I.B. mit 0·25 ccm normaler Meerschw.-Galle gleichz.	† 20 Std.	desgl.
1289	"	280	5 Oesen I.B. mit 1 ccm normaler Galle eines Hundes gleichz. Minimal tödtliche Dosis der Influenzacultur = 1 Oese	† 20 Std.	desgl.
1861	"	250	1/2 Oese I.B., 1/2 ccm normal. Hundegalle gleichz. (Minimal tödtliche Dosis der I.B. = 1/10 Oese)	† 20 Std.	Reine Culturen von I.B. aus Per. u. aus Blut.
1859	"	250	1/2 ccm normaler Hundegalle intraperitoneal	† 20 Std.	Hämorrhagisch. Exsudat, stark hyperämische Organe, Cult. steril
1684	"	420	5 ccm norm. Ochsengalle intraper.	† 6 Std.	
1683	"	400	1 ccm " " "	† 48 Std.	desgl.

Die erste Frage, die wir uns stellen sollen, betrifft nun das Verhalten von Galle, welche aus Thieren stammt, die an der künstlichen Influenzainfection zu Grunde gegangen sind. Bei diesen Experimenten ist es mir nur selten hie und da gelungen, die Thiere mittels gleichzeitiger Einspritzung von Galle und Influenzabacillen vor dem Tode zu schützen; sehr oft gingen die Thiere nach 24 bis 48 Stunden zu Grunde, ohne dass man bei der Autopsie derselben die üblichen Zeichen der acut verlaufenen Influenzaperitonitis bemerken konnte.

Bevor ich aber diese Experimente hier kurz zusammenfasse, ist es nicht ohne Interesse, einige Worte über die Eigenschaften der Galle selbst von den an Influenza eingegangenen Thieren zu spenden. Bei zahlreichen systematischen Untersuchungen ist es mir nie gelungen, in der Galle von den an Influenza gestorbenen Thieren die Influenzabacillen nachzuweisen, und doch war oft die Leber voll von Influenzastäbchen.

Die Galle von den an Influenza gestorbenen Meerschweinchen kann man nicht als normale Galle betrachten; die mannigfaltigen Veränderungen, die man in der Leber von diesen Thieren beobachten kann, sind nicht ohne Einfluss auf die Absonderung der Galle; oft, wenn die Leber stark angegriffen scheint, und in Entartung gerieth, hat die Absonderung der Galle ganz aufgehört, und wenn man auch einige Tropfen davon gewinnen kann, hat diese Flüssigkeit ganz und gar ihr physiologisches Aussehen verloren, sie wird hämorrhagisch, trübe. Bei den Thieren, die nicht zu hohe Mengen von Influenzabazillen bekommen haben, ist die Absonderung der Galle durch die manifeste Hyperactivität der Leber, die sich stark hyperämisirt, eher vermehrt; sie nimmt aber eine röthliche Farbe an, ist bei einigen Thieren (Kaninchen, Hunden) sehr reich an Mucin, durch Sieden und Acidificirung bekommt man ziemlich starke Mengen von Albumin. Mikroskopisch werden zahlreiche zusammengruppirte Lebercellen, Leukocyten und rothe Blutkörperchen aufgefunden.

Diese Veränderungen, die ich hier kurz skizzirt habe, sind nicht bei allen Thieren gleich und stehen oft mit der Virulenz und mit der Menge der eingespritzten Influenzabacillen in strictem Zusammenhange. Wenn man daher die Resultate, die man mit verschiedenen Proben von Galle erhalten hat, richtig schätzen will, so muss man die Veränderungen, die in der Leber auftreten, nicht ausser Acht lassen.

Bei den Experimenten, die ich mit der Galle von an Influenza eingegangenen Thieren anstellte, gelang es mir, wie gesagt, hie und da auch einige Thiere zu retten; oft fand ich bei den Autopsieen von den Thieren, die so behandelt wurden, vielmehr die Zeichen einer Intoxication, als diejenigen einer acuten Infection; öfters bemerkte man bei diesen Thieren nur ein ganz geringes Exsudat, ohne Eiterflocken, die Organe waren stark hyperämisirt, man bemerkte aber auf denselben den fibrinösen Ueberzug gar nicht, den man bei fast allen an Influenza eingegangenen Thieren findet. Die Culturversuche aus der Bauchhöhle und aus dem Blute fielen oft negativ aus.

In der folgenden Tabelle (Tab. XXV) werden die Resultate von diesen Versuchen kurz zusammengefasst. Die Einspritzung von Galle und Influenzabacillen wurde fast immer am selben Orte durchgeführt; die Galle wurde vor der Einspritzung unmittelbar mit den Influenzabacillen vermischt, nur

ausnahmsweise wurde die Vermischung einige Stunden früher ausgeführt, um durch das längere Einwirken der Galle etwas bessere Resultate gewinnen zu können. Die Galle wurde in möglichst steriler Weise aus der Gallenblase der gestorbenen Thiere gewonnen und wurde immer vor dem Gebrauche auf ihre Sterilität culturell geprüft. Bei den Experimenten, die in der nächsten Tabelle vorgeführt werden, wurde immer die Galle von Thieren gebraucht, die 20 bis 24 Stunden nach der Einspritzung von 1 bis 2 Culturen von Influenza (minimal tödtliche Dosis $^1/_4$ Cultur) zu Grunde gegangen waren.

Tabelle XXV.

Beispiel für die schützende Kraft von Galle, die aus Thieren stammt, die an acuter Influenza eingegangen sind.

Nr.	Thier, aus welchem die Galle stammt				
	Thier	Gewicht in grm	Intraperitoneale Dosis der I.B.	Verlauf	Section
612	Meerschw.	250	1 Cultur	† 24 Std.	Reine Culturen
611	„	260	2 Culturen	† 20 „	„ „
620	„	280	1 Cultur	† 20 „	„ „
622	„	330	1 „	† 4 Tagen	Culturen steril
617	„	250	1 „	† 24 Std.	Reine Culturen
605	„	288	1 „	† 24 „	„ „
623	„	300	1 „	† 20 „	„ „

Nr.	Thier, bei welchem die schützende Kraft der Galle versucht wird					
	Thier	Gewicht in grm	Intraper. Dosis der I.B.	Intraper. Dosis der Galle in ccm	Verlauf	Section
614	Meerschw.	310	1 Cultur	0·5	lebt	
613	„	340	1 „	1	† 48 Std.	Culturen steril
632	„	330	1 „	1	† 4 Tagen	„ „
607	„	400	1 „	0·5	† 20 Std.	Culturen positiv
619	„	345	1 „	1	† 20 „	Culturen meistentheils ohne I.B.
606	„	270	1 „	1	† 20 „	Zahlreiche I.B.
628	„	450	1 „	1	† 24 „	desgl.

Minimal tödtliche Dosis $^1/_4$ Agarcultur.

Will man nun die Resultate schätzen, die in der vorstehenden Tabelle zusammengefasst sind, so muss man sich die Unterschiede, die in der Wirkung von den verschiedenen Galleproben zu Tage traten, mit den verschiedenen Graden von Veränderungen, die man in der Galle der eingegangenen Thiere beobachtete, erklären. Selbstverständlich kann man

die schützende Kraft der Galle, die aus den Influenzathieren stammt, längst nicht mit derjenigen, die in der Rinderpestgalle in so brillanter Weise hervortritt, vergleichen; wir können es aber nicht ausschliessen, dass manchmal auch die Galle von den an Influenza eingegangenen Thieren eine wenn auch sehr geringe Schutzwirkung entfalten kann. Um etwas bessere Resultate gewinnen zu können, war es nun angezeigt, so viel als möglich die Galle zu einer Zeit aus den Thieren zu gewinnen, wo die Veränderungen der Leber und folglich der abgesonderten Galle noch nicht für die Activität dieses Organs so tiefgreifend geworden waren; um dieses Ziel zu erreichen, war es nun erforderlich, die Galle entweder vor dem Tode der Thiere zu gewinnen, oder nur die Galle von jenen Thieren zu gebrauchen, die die Infection überstanden hatten. Einerseits verlief aber die Infection bei den Meerschweinchen so rasch, dass man kaum die Zeit hatte, die erste Bedingung zu erreichen, andererseits, wenn man den Thieren zu kleine Dosen von Influenza einspritzte, entgingen sie zwar dem Tode, die aus ihnen ausgepresste Galle besass aber keine schützende Wirkung. Aus allem dem eben Gesagten erhellte die Nothwendigkeit, die Galle von den Thieren zu gebrauchen, die wegen einer vorherigen Immunisirung eine mehrfach tödtliche Influenzadosis überstanden hatten.

Wirkung der Galle von immunisirten Thieren.

Wie es zu erwarten war, fielen die Experimente, die ich mit der Galle von immunisirten Thieren anstellte, weit besser aus; ich konnte in der That nicht nur eine schützende Wirkung bei letzterer erkennen, sondern auch eine der specifischen Eigenschaften, die im Serum von den immunisirten Thieren so schön zu Tage tritt, bemerken. Diese Galleproben besassen in der That eine ziemlich ausgeprägte Agglutinationsfähigkeit, die aber nicht den hohen Grad, den ich bei dem Serum derselben Thiere bemerken konnte, erreichte.

Ueber das Agglutinationsvermögen Seitens der Galle wurden, so viel ich weiss, von keinem Autor methodische Untersuchungen angestellt. Bei der Durchmusterung der Litteratur finde ich nur von Widal und Sicard[1] eine Erwähnung der agglutinirenden Fähigkeit bei einer Galleprobe, die aus einer typhösen Leiche stammte; bei einem zweiten Falle wirkte die Galle gar nicht agglutinirend. Ebenfalls in einer comparativen Untersuchung bei drei Fällen, die an Typhus gestorben waren, bemerkte Courmont[2], dass die Agglutination bei der Galle von Typhusleichen

[1] *Presse médicale.* 1896. Nr. 80.
[2] *Société de biologie.* 30. II. 1897.

nur selten und nicht in so hohem Grade, wie bei dem Serum eintritt. Auch Arloing[1], der die thierischen Flüssigkeiten von den an Peripneumonie eingegangenen Thieren studirte, konnte bei der Galle eine, wenn nicht hochwerthige Agglutinationsfähigkeit bemerken.

Wie aus diesem kurzen Referate hervorgeht, fehlen in der Litteratur Angaben über die Agglutinationsfähigkeit der Galle bei immunisirten Thieren vollständig. Es war daher von grossem Interesse für mich, auch über dieses Thema einige Untersuchungen anzustellen. Bevor ich aber die Resultate von meinen Versuchen dargebe, ist es angezeigt, über das Verhalten der Galle von normalen Thieren und von Thieren, die an Influenza eingegangen sind, kurz zu berichten.

Normale Galle von Meerschweinchen und Kaninchen besitzt, wie aus zahlreichen von mir angestellten Versuchen hervorgeht, keine agglutinirende Wirkung auf Influenzabacillen. Nur bei normaler Hundegalle kann man eine schwache Agglutination bemerken. Da Hundegalle sehr oft reich an Mucin ist, so soll man wahrscheinlich dieser letzteren Substanz die Agglutinationsfähigkeit zuschreiben.

Die Galle von den an Influenza eingegangenen Thieren besitzt ebenfalls keine Agglutinationsfähigkeit; bei den zahlreichen Untersuchungen, die ich zu diesem Zwecke angestellt habe, konnte ich niemals eine wenn gleich minimale Wirkung Seitens der Galle feststellen. Ich unterlasse es daher, diese Versuche mitzutheilen; die mit der Galle von den immunisirten Thieren angestellten Untersuchungen werden in Tab. XXVI vorgeführt.

Dass die Galle von den vorbehandelten Thieren manchmal, obwohl in nicht grossen Diluitionen, agglutinirend wirkt, kann man aus den vorgeführten Experimenten mit grosser Wahrscheinlichkeit annehmen.

Da über dieses Thema nähere Angaben von anderen Autoren ganz fehlen, so habe ich es auch unternommen, dem Agglutinationsvermögen der Galle im Vergleiche mit dem Serum bei demselben Thiere nachzuforschen; aus diesen Experimenten, die ich auch mit anderen Bakterien unternommen habe, ergiebt sich, dass die Agglutinationsfähigkeit bei der Galle viel später eintritt, als bei dem Serum; bei Thieren nämlich, die ein schwach agglutinirendes Serum besitzen, kann man in der Galle keine Agglutination wahrnehmen; dieselbe tritt nur dann in der letztgenannten Flüssigkeit auf, wenn das Serum schon eine ziemlich hochwerthige Agglutinationsfähigkeit erreicht hat, d. h. nach einer längeren Vorbehandlung. Aus der Tab. XXVI wird übrigens in klarer Weise diese Thatsache bewiesen: bei Thieren nämlich, die mit einer kleinen Menge von Influenza vorbehandelt waren, war die Galle nur sehr schwach agglutinirend; nur nach

---

[1] *Société de biologie.* 30. I. 1897.

Tabelle XXVI.

Beispiel für die agglutinirende Reaction von verschiedenen Galleproben, die aus Thieren stammen, die gegen Influenza immunisirt worden sind.

Thiere, die die Galle geliefert haben			Agglutinationsversuch				
Nr.	Thier	Vorbehandlung	Proportion	Nach 20 Min.	Nach 2 Std.	Nach 4 Std.	Nach 24 Std.
762	Kan.	Vorbeh. mit einer einzigen Einspr. von drei ster. I.B.-Culturen, wird 2 Tage später getödtet	1: 10	0	0	0	0
			1: 20	0	0	0	0
763	Meerschw.	Vorbeh. mit einer einzigen Einspr. von drei ster. I.B.-Culturen, wird 3 Tage später getödtet	1: 10	0	+	+ +	+ +
			1: 20	0	0	+	+ +
1268	Hund	Vorbeh. mit einer Einspr. von 50 leb. I.B.-Culturen intraper., wird 3 Tage später getödtet	1: 10	+	+ +	+ + +	+ + + +
			1: 25	+	+ +	+ + +	+ + + +
			1: 50	0	0	0	0
1280	Meerschw.	Vorbeh. mit 10 I.B.-Culturen, wird 3 Tage später getödtet	1: 10	+	+ +	+ + +	+ + + +
			1: 20	+	+ +	+ + +	+ + + +
			1: 40	0	+	+ +	+ + +
			1:100	0	0	0	0
759	Kan.	Vorbeh. mit 25 ster. I.B.-Culturen, letzte Injection 7 Culturen, wird 7 Tage später getödtet	1: 20	0	+ +	+ + +	+ + + +
			1: 50	0	+	+	+ +
600	Meerschw.	Vorbeh. mit 75 ster. I.B.-Culturen, letzte Einspr. 30 ster. I.B.-Culturen, wird 7 Tage später getödtet	1: 20	+ + +	+ + + +	+ + + +	+ + + +
			1: 50	+ +	+ + +	+ + +	+ + + +
			1:100	0	+	+	+ +
1090	Hund	Vorbeh. mit 229 ster. I.B.-Culturen, letzte Injection 70 Culturen, wird 21 Tage später getödtet	1: 10	+	+ + +	+ + +	+ + + +
			1: 20	+	+ + +	+ + +	+ + + +
			1: 50	+	+ +	+ + +	+ + + +
			1:100	0	0	0	0
	Hund	Unbehandelter Hund	1: 10	0	+	+ +	+ + +
			1: 20	0	0	+	+ +
			1: 50	0	0	0	0

Optimum = + + + +; Flöckchenbildung = + bis + + +.

einer längeren Vorbehandlung konnte man eine höhere Agglutination bemerken, die aber nicht sehr beträchtlich war, denn bei Kaninchen und Meerschweinchen wurde nie die Proportion von 1:50 bis 1:100 überschritten. Nur bei Hunden konnte man höhere Werthe erreichen; bei diesen Thieren aber besitzt öfters, wie gesagt, auch normale Galle ein schwaches Agglutinationsvermögen.

Tabelle XXVII.

Beispiel für die schützende Wirkung der Galle, die von immunisirten Thieren stammt.

Thier, aus welchem die Galle stammt				Meerschweinchen, denen die Galle injicirt wird						
Nummer	Thier	Gewicht	Vorbehandlung	Nummer	Thier	Gewicht in grm	Intraperit. Dosis der I.B.	Dosis der Galle	Verlauf	Section
618	Meerschw.	1100	Vorbehandelt mit Influenzabacillen-Gehirnemulsion; letzte Einspritzung eine Influenzabacillencultur; Extraction der Galle	629	Meerschw.	420	3 Oesen	1 ccm	lebt	
				630	„	500	1 Oese	Controle	† 20 Std	Reincultur
631	„	420	Welches eine gleichzeitige Einspritzung von 3 Oesen Influenzabacillen und 1 ccm Immungalle überstanden hat, wird vier Tage später getödtet	636	„	310	5 Oesen	1 ccm	lebt	
				633	„	310	1 Oese	Controle	† 20 Std.	„
551	„		Vorbehandelt mit 181 Influenzabacillenculturen; letzte Injection 13 Culturen; wird nach 6 Tagen getödtet	758	„	220	6 Oesen	1/2 ccm	lebt	
				749	„	220	1 Oese	Controle	† 20 Std.	„
637	„		Vorbehandelt mit 15 sterilisirt. Influenzabacillenculturen; letzte intrap. Injection 5 Culturen; stirbt nach 48 Stunden	691	„	480	3 Oesen	1/2 ccm	lebt	
				692	„	470	1 Oese	Controle	† 20 Std.	„
1090	Hund	10·0	Vorbehandelt mit 230 Influenzabacillenculturen; letzte intraperit. Einspritzung 70 Culturen; getödtet nach 21 Tagen	1263	„	260	30 Oesen	1 ccm	lebt	
				1264	„	260	15 „	1 „	„	
				1286	„	200	1 Oese	Controle	† 20 Std.	„
1268	„	10·5	Vorbehandelt mit einer einzigen Einspritzung von 50 Influenzabacillenculturen, wird 4 Tage später getödtet.	1279	„	200	30 Oesen	1 ccm	„	„
				1280	„	200	30 „	1 „	lebt	
				1286	„	200	1 Oese	Controle	† 20 Std.	„

Ueber die schützende Wirkung von der Galle, die aus immunisirten Thieren stammt, wird in der Tab. XXVII kurz berichtet.

Wie aus dieser Tabelle ersichtlich, überstanden die gleichzeitig mit Immungalle eingespritzten Meerschweinchen bis zu einer 30 fach tödtlichen Dosis; höhere Dosen von Influenza wurden von mir nicht versucht, wir wissen daher nicht, wie sich die Thiere nach einer stärkeren Influenzaeinspritzung verhalten. Die Thiere, deren Vorbehandlung eine zu geringe gewesen war, lieferten eine längst nicht so wirksame Galle, wie diejenigen Meerschweinchen, die durch längere Zeit und mit höheren Dosen von Influenza behandelt wurden.

Aus diesen Experimenten gewinnt man aber den Eindruck, als ob die schützende Wirkung der Galle nicht mit der Serumwirkung gleichen Schritt geht, denn bei einigen Thieren besass das Serum (Meerschweinchen 551, 637) gar keine oder eine sehr geringe immunisirende Eigenschaft, während die Galle eine active Wirkung zeigte. Man kann daher bei diesen Versuchen nicht von einer Anhäufung von Antikörpern im Blute, die theilweise in die Galle übergegangen sind, sprechen, denn sonst hätte das Serum von denselben Thieren eine viel höhere schützende Kraft entfalten sollen, während bei meinen Versuchen gerade das Gegentheilige geschah. Bei einigen Experimentenreihen trat ja oft in eclatanter Weise dieser Unterschied hervor, denn während manchmal alle die mit Immunserum behandelten Thiere zu Grunde gingen, wurden nur diejenigen Thiere gerettet, die mit Immungalle behandelt worden waren.

Und dass es auch so sein kann, dürfen wir uns nicht wundern, nachdem R. Koch in so glänzender Weise die Selbstständigkeit der Function der Galle bei Rinderpest bewiesen hat. Das Serum nämlich von den an Rinderpest eingegangenen Thieren zeigte, wie bekannt, gar keine schützende Eigenschaft, während die Galle von denselben Thieren in so brillanter Weise vor der sicher tödtlichen Infection schützte.

Bei den anderen Infectionen scheinen die Sachen nicht so einfach zu stehen, denn es wurde noch von keinem Autor eine so brillante Wirkung Seitens der Galle nachgewiesen; dass aber die Leber auch bei den anderen Infectionen eine grosse Rolle bei der Bekämpfung der Krankheit spielt, ist ohne Zweifel; wir haben eine Andeutung davon in unseren Experimenten über Influenza; auch mit anderen Bakterien ist es mir hie und da gelungen, mittels Einspritzung von Galle, welche von Thieren stammte, die einer Infection erlegen waren, gegen dieselbe Infection andere Thiere zu retten; auch ein Beispiel davon wird in der Arbeit von Neufeld über die bakteriolytische Wirkung von normaler Galle auf Diplokokken (Seite 464) gegeben.

Aus den Versuchen, die wir mit der Galle von an Influenza gestorbenen Thieren und mit der Galle von immunisirten Thieren angestellt haben, können wir indessen keine allgemeinen Schlussfolgerungen ziehen; die Zahl der angestellten Experimente ist eine zu geringe, die Versuche selbst sind auf eine einzige Infection beschränkt, es fehlen andererseits, so viel ich weiss, die Angaben von anderen Autoren über dieses so interessante Thema vollständig. Um dieser Frage etwas näher zu treten, habe ich weitere Experimente mit grösseren Thieren und auch mit anderen Bakterien angestellt, bei welchen die Immunisirungsvorgänge etwas besser bekannt sind. Ueber die Resultate von diesen letzten Versuchen, die noch nicht zu Ende gebracht worden sind, hoffe ich bei einer künftigen Gelegenheit referiren zu können.

Was die Versuche anbelangt, die mit Influenza angestellt wurden, so müssen wir uns augenblicklich begnügen, folgende Thatsachen festgestellt zu haben:

I. Die Galle von den an Influenza eingegangenen Thieren besitzt nur ausnahmsweise schützende Eigenschaft gegen dieselbe Infection.

II. Die Galle von den Thieren, die gegen Influenza ziemlich hoch immunisirt wurden, entfaltete eine ziemlich constante schützende Wirkung bei der gleichzeitigen Einspritzung von vielfach tödtlichen Dosen von lebendigen Influenzabacillen, die die schützende Wirkung des Serums weit übertrifft.

III. Bei der Galle der gegen Influenza immunisirten Thiere kann man oft ein ziemlich hohes Agglutinationsvermögen beobachten, welches aber demjenigen des Serums von demselben Thiere nicht zu übertreffen im Stande ist.

Bei der Beurtheilung von allen den hier vorgeführten Experimenten, die mehrere Jahre hindurch und an einem ziemlich umfangreichen Thiermaterial ausgeführt worden sind, kann man nicht die Möglichkeit ausschliessen, auch gegen Influenza bei Thieren eine künstliche Immunisation vollbringen zu können. Die von mir vorgezogene Behandlungsweise (subcutane Vorbehandlung und intraperitoneale Immunitätsprüfung) bedeutet schon für sich selbst eine Garantie für die richtige Beurtheilung der Resultate. Da einige von den von mir behandelten Thieren eine 70- bis 100 fach tödtliche Dosis gut überstanden haben, kann man sicher nicht von einer erhöhten Resistenz Seitens der so behandelten Thiere sprechen. Und wenn auch die Immunisirung nicht eine höhere gewesen ist, so sind wir daraus gar nicht berechtigt, es ganz auszuschliessen, dass man sie in weiteren Versuchen viel höher gestalten wird.

Im Serum selbst von den immunisirten Thieren wurden übrigens specifische bakteriolytische und agglutinirende Eigenschaften in sehr klarer Weise nachgewiesen. Wir haben bei unseren Sera auch schützende Eigenschaften beobachtet, die, wenn nicht sehr glänzend, uns doch augenblicklich befriedigen können. Die niedrigen therapeutischen Werthe, die wir bei unseren Sera erzielt haben, bedeuten auch nichts Besonderes gegen unsere Auffassungen. Wie ich schon im Anfange dieser Arbeit betont habe, kann man aus dem negativen Ausfalle selbst der serotherapeutischen Versuche die Möglichkeit einer künstlichen Immunisirung gar nicht leugnen; wenn man die so brillant gelungenen serotherapeutischen Versuche bei Diphtherie mit denjenigen vergleicht, die bei anderen Infectionen erzielt wurden, bei welchen die Immunisirung in sicherer Weise gelungen war, so schreitet man von der höchst activen Wirkung des antidiphtheritischen Serums immer mehr nach unten, um bis zu ganz indifferenten Sera zu gelangen; und doch wird die Möglichkeit einer Immunisirung bei fast allen Infectionen von keinem Autor mehr geleugnet, und bei manchen auch praktisch verwerthet (Tollwuth, Typhus u. s. w.). Die Erreichung eines activen Serums ist daher eine viel complicirtere Frage, als diejenige der activen Immunisirung und geht nicht immer gleichen Schrittes mit letzterer.

Ich will es hier nicht unterlassen, auf die positiven Resultate hinzudeuten, die ich bei den Experimenten erzielt habe, die mit Galle von immunisirten Thieren angestellt wurden. Die schützende Wirkung der Galle der Thiere, die eine ziemlich starke Vorbehandlung überstanden hatten, könnte vielleicht einen weiteren Beweis für die von uns erzielte Immunisirung gegen Influenza darstellen.

Einige Autoren stützen sich, um die Möglichkeit der künstlichen Immunisirung gegen Influenza leugnen zu können, auf die Thatsache, dass man bei den natürlichen Vorgängen keine Immunität bei den an Influenza erkrankten Individuen beobachtet. Vor Allem aber muss ich bemerken, dass es noch nicht bewiesen ist, dass bei den an Influenza erkrankten Individuen keine, wenn auch minimale und auch vielleicht schnell vorübergehende Immunität hervortritt. Wie können wir es denn uns anders erklären, dass eine Infection in Heilung übergeht, wenn wir nicht eine, wenn auch geringe Immunität des Organismus annehmen wollen? Wird vielleicht nicht von allen Autoren in letzter Zeit die Immunität, die nach der Heilung einer Infection eintritt, fast immer als eine nach kürzerer oder längerer Zeit vorübergehende betrachtet? Wie kann man denn auch anders die Abschwächung, die in dieser letzten Zeit bei der Virulenz von vielen Influenzaepidemieen eingetreten ist, erklären?

Wassermann[1], der sich mit dieser Frage beschäftigte, glaubt hierfür eine von früheren Epidemieen zurückgebliebene Immunität als Ursache annehmen zu dürfen; er betont auch, dass die Influenza zweifellos eine gewisse Immunität zurücklässt, da in der gleichen Epidemie Doppelterkrankungen derselben Person selten sind. Dass die Immunität eine ziemlich vorübergehende ist, wird auch bei unseren Experimenten als sehr wahrscheinlich gehalten.

Wenn wir daher bei der Beurtheilung von unseren Experimenten die hier kurz gemachten Beobachtungen in's Auge fassen, so müssen wir mit grosser Wahrscheinlichkeit annehmen, dass es auch gegen Influenza möglich ist, eine künstliche Immunisirung zu erhalten.

[1] *Deutsche med. Wochenschrift.* 1900. Nr. 28.

[Aus dem hygienischen Institut der Königl. Universität Turin.]
(Director: Prof. L. Pagliani.)

Untersuchungen über die vermuthete Absorptionsgefahr bei Verwendung des Quecksilbers zu Desinfectionen mit Corrosiv-Sublimat.

Experimentelle Studien.

Von

Dr. E. Bertarelli,
Privatdocent.

Guttmann und Merke[1] waren die Ersten, welche gegen den Gebrauch des Corrosivsublimats bei öffentlichen Desinfectionen auftraten, indem sie auf seine Toxicität und auf die natürlichen Gefahren hinwiesen, denen nicht nur die Individuen entgegengehen, die es anzuwenden haben, sondern auch alle jene, die mit diesem Salze desinficirte Localitäten bewohnen. Auch Esmarch[2] kam später wieder auf diese Frage zurück und hob auf's Neue die Befürchtung einer Intoxicationsgefahr hervor, welcher Anschauungsweise sich nach einigen Jahren auch Sjöqwist und Mörner[3] anschlossen. Letzterer fand sogar Quecksilber im Urin von Individuen, die einige Monate vorher mit Corrosivsublimat desinficirte Stuben bewohnt hatten.

Trotzdem nun die von Krupin[4] und Bordoni-Uffreduzzi[5] gemachten Beobachtungen — bezüglich der mit der Desinfection betrauten

[1] Virchow's *Archiv*. Bd. CVII. S. 259.
[2] *Diese Zeitschrift*. 1887. Bd. II.
[3] *Hygienische Rundschau*. 1893. S. 370.
[4] *Diese Zeitschrift* Bd. XVIII.
[5] *Archivio per le scienze mediche*. 1892.

Beamten und jener Personen, die desinficirte Räume bewohnten — vollständig ausschlossen, dass bei diesen sich Hydrargyrismus zuschreibbare Beschädigungen einstellen könnten, so wurde die Frage der Intoxicationsgefahr bei Sublimatdesinfectionen zum Gegenstand weiterer Discussionen und erneuten Interesses, und selbst auf dem Hygienischen Congress zu Como im Jahre 1899 wurde aus Anlass einer Mittheilung Ottolenghi's[1] „Ueber die Desinfection des Sputums" von verschiedenen Rednern der Wunsch geäussert, es möchten directe Nachforschungen feststellen, was an dem nach oberflächlicher Prüfung und ohne experimentelle Studien von Anderen über die Unschädlichkeit der Verwendung des Sublimats zu Desinfectionszwecken Hervorgebrachten Haltbares sei.

Zu diesem Zwecke bin ich in den Jahren 1900 und 1901 der Frage auf den Grund gegangen, in der Absicht, auf experimentellem Wege den Zweifel über die Sublimatgefahr bei Desinfection von Räumlichkeiten zu lösen. Gerade Turin aber eignete sich zu solchen Versuchen vorzüglich, da daselbst seit einiger Zeit die Desinfection der Räume mit stark concentrirter Sublimatlösung (10 pro mille) ausgeführt wird, und somit auch die vorerwähnte Intoxicationsgefahr bedeutend grösser sein müsste.

Die Nachforschungen wurden sowohl bei Individuen angestellt, die seit kurzer Zeit vom städtischen Gesundheitsamt mit Sublimat desinficirte Räumlichkeiten bewohnten, wie auch bei drei städtischen mit der Sublimatdesinfection beauftragten Beamten und einigen, besonderen und nachstehend beschriebenen Verhältnissen unterstehenden Thieren.

Bei den desinficirte Räume bewohnenden Individuen sammelte ich Urin und Excremente während einer Reihe von Tagen und untersuchte dann diese auf Quecksilber.

Bei den die Desinfection ausführenden Angestellten sammelte ich den Urin während einiger Tage so lange an, bis ich im Besitze von ca. 12 Liter war, die dann wiederum auf Quecksilber analisirt wurden. — Es ist wohl überflüssig zu bemerken, dass diese Untersuchungen verschiedene Male, in verschiedenen Jahreszeiten und mit verschiedenen Verfahren und in verschiedenen Räumlichkeiten ausgeführt wurden.

So vorgehend musste es mir gelingen, auch die kleinsten Spuren mit Kot und Urin ausgeschiedenen Quecksilbers aufzufinden. Da aber nun auch andere schon früher darauf hingewiesen haben, dass das vom Organismus in verschiedener Weise aufgenommene Quecksilber sich in kleinen Quantitäten und ziemlich langsam mit dem Urin und den Fäkalien

[1] *Archivio per le scienze mediche*. 1899.

ausscheide, so konnten also ohne Weiteres vorgenommene Nachforschungen keine sicheren Anhaltspunkte über die Absorption des Quecksilbers gewähren.

Um diese Fehler zu vermeiden, habe ich die Versuche an Thieren wiederholt. Zu diesem Zwecke construirte ich zwei kleine Zimmer, eines aus Cement, das andere aus Holz. Beide wurden regelmässig mit reichlichen Quantitäten 10 pro mill. Corrosivsublimats desinficirt. Kaum waren ihre Wände trocken, so wurden in diese beiden Räume kleine Mäuse eingeführt und daselbst ernährt. Um aber zu vermeiden, dass das Wasser und die Nahrungsmittel auf den Boden fallen und somit mit eventuell noch rückständigem Sublimat in Berührung kommen und auf diese Weise das Quecksilber in den Organismus gelangen lassen konnten, wurden Wasser- und Futterbehälter mit besonderen Vorrichtungen versehen. Zuweilen auch habe ich die Mäuse zur Vermeidung jedmöglicher Irrthümer ausserhalb der Kammer gefüttert. Bei den späteren Experimenten habe ich, um vollauf sicher zu gehen, Boden und Wände mit besonders hierzu construirten und nachstehend beschriebenen Netzen überzogen, damit ein Belecken von Boden und Wand der desinficirten Kammern absolut unmöglich sei.

In diesen kleinen Räumen verblieben die Thiere mehrere Wochen lang. Die unter den strengsten Vorsichtsmaassregeln angesammelten Excremente wurden nach und nach untersucht, dabei aber alle jene unberücksichtigt gelassen, die eventuell von noch nicht vertrocknetem Sublimat befeuchtet sein konnten. Nach einer zwischen 2 und 4 Wochen schwankenden Zeit wurden die Mäuse getödtet. Nachdem ihr Fell abgezogen, ihre Schnauze und Zunge — also alles Theile, denen durch Berührung Sublimat anhaften konnte — entfernt waren, wurde der Körper des Thieres in einem Mörser bis zu einer breiartigen homogenen Masse zerstampft zwecks nachfolgender chemischer Analyse.

Die chemischen Befunde wurden mit der classischen Methode Fresenius-Babo erhalten. Ich glaube es umgehen zu können, hier Weiteres über die Nachtheile der unzähligen, zum Auffinden des Quecksilbers in Urin und Geweben vorgeschlagenen Verfahren mitzutheilen. Wer in dieser Richtung eine synthetische Studie zu machen wünscht, wird in der kürzlich erschienenen vorzüglichen Arbeit Gola's[1] „Ueber das Verhalten des Quecksilbers im Organismus“ reiche Belehrung finden.

Mein Verfahren war folgendes: Der zu untersuchende Urin wurde im Wasserbade auf ein kleines Volumen reducirt. Den Rückstand liess ich während 36 Stunden in Salzsäure digeriren, dann auf 60° erhitzen und bis zur vollständigen Zerstörung der organischen Substanz mit Kalium-

[1] *Archiv. internat. de Pharm. et de Therap.* T. VII.

chlorat behandeln. In gleicher Weise behandelte ich die Fäkalien und die in Brei verwandelten thierischen Organe.

Sobald die organische Substanz zerstört war, wurde die Flüssigkeit filtrirt; das Chlor wurde bei leichter Erhitzung mit einem Luftstrom abgeführt. Hierauf leitete ich in die Flüssigkeit während mehrerer Stunden Schwefelwasserstoff; der so etwa eingetretene Niederschlag wurde aufgenommen, gewaschen, mit Schwefelammonium behandelt und in Königswasser aufgelöst. Nach Verdunstung des letzteren wird der Rest mit etwas stark verdünnter Salzsäure aufgenommen und ein Tropfen der so erhaltenen Lösung auf eine gut gereinigte Kupferplatte gebracht. In den positiven Fällen war es dann ein Leichtes, den Quecksilberflecken zu erkennen. In zweifelhaften Fällen begnügte ich mich nicht mit den Vergleichsproben mit stark verdünntem Sublimat, sondern destillirte überdies das Kupferplättchen in einer spitz zulaufenden Glasröhre zwecks weiterer Untersuchungen auf metallisches Quecksilber. Bei allen meinen Proben habe ich auch die Rathschläge Schumacher's und Jung's nicht ausser Auge gelassen und demgemäss auch jenen Theil der organischen Substanz, der während der Zerstörung mit Chlorat unverändert blieb, auf Quecksilber untersucht, und dies, wenngleich Gola gefunden hat, dass dieser geringfügige Theil organischer Substanz niemals, selbst nicht in schweren Vergiftungsfällen, Quecksilber enthält; ich behandelte ihn also zweckentsprechend mit Kalihydrat, dann mit Kaliumchlorat und Salzsäure, wobei ich dem gewohnten Verfahren folgte.

Indem ich nun jedes Mal bei den auf ein convenirendes Volumen reducirten 12 Litern Urin vorstehendes Verfahren anwandte — das bei $0 \cdot 5^{mg}$ Sublimat in 1 Liter Urin noch positiv ist —, war ich in der Lage, selbst eventuelle Quantitäten von $0 \cdot 04^{mg}$ Sublimat pro Liter Urin constatiren zu können.

Zu den ersten Untersuchungen dienten einige Individuen, die vor Kurzem desinficirte Zimmer bewohnten. Sie wurden hierzu in drei Gruppen eingetheilt und zwar umfasste die I. Gruppe: 2 Individuen im Alter von 24 und 25 Jahren, die eine sorgfältig mit 10 pro mill. Sublimat desinficirte Stube bewohnten; die II. Gruppe: eine kleine 3 Kopf starke Arbeiterfamilie, in einem einzigen, 4 Tage vorher desinficirten Zimmer; III. Gruppe: ein Individuum in einem während 2 Tagen besonders desinficirten Zimmer.

Während 10 auf einander folgender Tage wurden der Urin und die Fäkalien dieser Individuen sorgsamst angesammelt und die jedes Mal erhaltenen, getrennt gelassenen Massen — soweit dies möglich — auf Quecksilbergehalt untersucht.

Ich verzichte auf platzraubende zwecklose Tabellen und constatire nur, dass alle Nachforschungen steriles Resultat ergaben. Es war unmöglich, in dem Urin und den Fäkalien dieser wiederholt mit starken Dosen Sublimat desinficirte Zimmer bewohnenden Leute auch nur die geringste Spur Quecksilber nachzuweisen.

Damit wäre also nur neuerdings bestätigt, was andere nach einfachen somatischen Untersuchungen an Bewohnern desinficirter Räume feststellten. Nach dem bei den vorgenannten 6 Individuen gehabten negativen Resultat habe ich meine Nachforschungen nicht weiter ausgedehnt. Trotzdem aber habe ich ca. 40 Personen interpellirt und theilweise auch untersucht, welche allesammt desinficirte Kammern bewohnten oder bewohnt hatten, doch, wie voraus zu sehen, habe ich dabei nie auch nur die geringste, der Quecksilberabsorption zuschreibbare Läsion wahrgenommen oder von einer solchen sprechen hören.

Die Beobachtungen Mörner's und Sjöqwist's müssen sich also zum Mindesten auf Fälle beziehen, die Seltenheiten oder unter ganz ungewöhnlichen Verhältnissen zu Stande gekommen sind. Unter normalen Verhältnissen steht es jedenfalls ausser Zweifel und wird durch das Experiment bestätigt, dass es in keiner Weise gefährlich ist, Zimmer zu bewohnen, die mit selbst stark concentrirtem Sublimat frisch desinficirt worden sind.

Daraufhin habe ich den Urin von drei mit der Sublimatdesinfection beauftragten städtischen Beamten, die keinerlei Läsionen aufwiesen, die die Absorption von Quecksilber hätte erleichtern oder gestatten können, einer genauen Prüfung unterzogen.

Die Analysen wurden jedes Mal an 12 Litern Urin ausgeführt, der stets an den einer vorgenommenen Desinfection folgenden Tagen abgenommen worden war. Diese Analysen wurden unter verschiedenen Verhältnissen und in verschiedenen Jahreszeiten wiederholt, bis ich zu 9 complessiven Determinationen gelangte.

Auch hier unterlasse ich es, die platzraubenden Daten des Laboratorium-Protokollbuches aufzuführen. Es genügt wohl, festzustellen, dass es mir nur bei einem Individuum möglich war, ein einziges Mal im Urin infinitesimale Spuren von Quecksilber auffinden zu können, dieser positive Befund jedoch sich in den folgenden Determinationen nicht bewahrheitete. Die abgegangene Quecksilberquantität war äusserst gering; die mit Sublimatlösung — gewöhnlicher Stärke — vorgenommenen Vergleichsproben liessen vermuthen, dass diese Quantität 1 bis 2 ^{mg} pro Liter Urin sicherlich nicht übersteige. Quantitative Determinationen glaubte ich mir ersparen zu können, um so mehr, als diese in dem speciellen Falle zum Mindesten

überflüssig waren. Das Individuum, bei dem ein temporärer Abgang von Quecksilber constatirt worden war, prakticirt seit einer Reihe von Jahren die Desinfection, und bietet, seine schwarz gewordenen Zähne ausgenommen, keinerlei subjective noch objective Symptome dar, die für eine auch nur leichte chronische Quecksilbervergiftung zeugten.

Es bringt also auch die Handhabung mit relativ stark concentrirter Sublimatlösung für die damit beauftragten Beamten nicht den geringsten Schaden mit sich, vorausgesetzt, dass dabei die elementarsten Vorsichtsmaassregeln nicht ausser Acht gelassen werden. Möglich ist es aber immerhin, dass kleine Sublimatquantitäten absorbirt werden, doch ist diese Gefahr, wenn von Seiten der Desinfectionsbeamten alle vom Gesundheitsamte gegebenen Normen befolgt werden, obsolut nichtssagend. Meine Nachforschungen haben dies auch vollauf bestätigt und stimmen damit auch völlig mit dem überein, was andere bei Untersuchung des Gesundheitzustandes zahlreicher, das Sublimat zu Desinfectionszwecken täglich verwendender Beamten festgestellt haben.

Weitere schlagende Beweise ergaben auch die Thierproben. Meine erste derartige Versuchsreihe betraf eine Anzahl Mäuse, die ich 4 Wochen lang in zwei Kammern eingeschlossen hielt, deren je eine aus Holz und Cement bestand, die zuvor wiederholt mit 10 pro mill. Sublimatlösung auf's Sorgsamste desinficirt worden waren, wobei sowohl einfache Lösungen wie auch solche mit chlorsaurem Natron und Salzsäure zur Verwendung kamen. Die Behälter für Futter und Wasser waren mit speciellen festen Untertassen versehen, womit ich eben vermeiden wollte, dass eine Verstreuung von Futter oder Flüssigkeiten auf den desinficirten Boden stattfinden könnte und damit das Eintreten eventueller Sublimatreste in den thierischen Organismus gegeben wäre.

Nach 4 Wochen wurden die Mäuse getödtet, ihres Felles, ihrer Schnauze und der Pfoten entledigt, während die übrigen Organe zwecks weiterer Analysen, wie schon beschrieben, in einem Mörser zur Einstampfung kamen.

Von 14 so präparirten Thieren wurden nur bei zweien nach erfolgter chemischer Behandlung die charakteristischen Quecksilberflecken auf dem Kupferplättchen wahrgenommen und auch da handelte es sich um äusserst geringe, kaum wahrnehmbare Quecksilberquantitäten. Bezüglich dieser beiden Quecksilberspuren aufweisenden Mäuse wäre noch nachzutragen, dass sie einer kleinen Gruppe angehörten, die wenige Stunden nach ausgeführter Desinfection in den Versuchsraum gesetzt worden waren, nachdem also die Wände und Boden kaum getrocknet sein konnten.

Die wenigen Fäkalien, die sich sammeln liessen, eben weil, wie schon erwähnt, alle jene Quantitäten von der Untersuchung auszuschliessen waren, die in Folge eventueller Berührung mit dem Boden und entsprechender Benetzung mit Sublimat zu Irrthümern führen mussten, gaben bezüglich Quecksilbergehalt steriles Resultat.

So musste nun natürlich trotz aller Vorsichtsmaassregeln ein Zweifel darüber aufkommen, ob nicht das in den Organismen der zwei erwähnten Mäuse vorgefundene Quecksilber dadurch dahin gelangt sein konnte, dass sie vielleicht trotz der Netze den zuvor mit starken Quantitäten Sublimat besprengten Fussboden beleckt hatten, und dies um so mehr, als man allen anderen möglichen Irrthümern dadurch vorgebeugt hatte, dass man zur chemischen Analyse weder Fell noch andere Theile zuliess, die mit Sublimat behaftet sein konnten.

Um also jeder Art von Fehlschlüssen vorzubeugen, entschloss ich mich, bei meinen Versuchen einige Aenderungen eintreten zu lassen. Nach Desinfection der Kammern brachte ich diesmal über dem Fussboden mit einigen Centimetern Abstand von demselben ein äusserst dichtes Metallnetz an, auf das ich dann die Thiere setzte; ausserdem disponirte ich vertical und parallel mit den Wänden laufende Metallnetze in einer Weise, dass ein Belecken derselben absolut unmöglich wurde. — Auch die in diese verbesserte Construction eingeführten Thiere verblieben darin 4 Wochen in Beobachtung. Während dieser Zeit wurden die beiden Räume wiederholt mit 10 pro mill. Sublimat desinficirt und dann jeweils die Thiere wieder auf das nicht desinficirte Netzwerk gebracht, sobald Boden und Wände trocken waren. Daraufhin zeigte es sich, dass nicht nur die von der Netzfläche abgehobenen Fäkalien keine Quecksilberspuren verriethen, sondern auch alle 14 Mäuse zusammen, wie vorbeschrieben behandelt und auf Quecksilberspuren untersucht, constant negative Befunde lieferten.

Daraus geht nunmehr zur Genüge hervor, dass die lange Zeit in reichlich und wiederholt mit starken Sublimatlösungen desinficirten Räumen gehaltenen Thiere nur in jenen äusserst seltenen Fällen Spuren von Quecksilberabsorption aufweisen, in denen etwa auf Boden oder an Wänden haftend gebliebenen Sublimatpartikeln mechanisch abgetragen werden.

Die Gefährlichkeit des Sublimats als Desinfectionsmittel ist somit äusserst problematisch und verdient nicht in Betracht gezogen oder beiseite gesetzt zu werden, wenn wir uns andererseits die enormen Vortheile dieses billigen Desinfectionsmittels vor Augen halten. Mit alledem aber sind wir gerade noch weit davon entfernt, uns die von anderen Forschern beobachteten Fälle von transitorischer Intoxication durch Sublimat bei Individuen, die desinficirte Zimmer bewohnt hatten, erklären zu können.

Es könnten also doch wohl Bedenken darüber entstehen, ob nicht zuweilen die Quecksilberabsorption dem Umstande zuzuschreiben sei, dass das reichliche Ausspritzen von Sublimatlösungen, wie dies bei Desinfection der Räume üblich, dahin führe, dass winzige Tröpfchen der Lösung selbst während einiger Stunden in der Luft schwebten und dann von den solch desinficirte Zimmer kurz nach ihrer Desinfection in Besitz nehmenden Individuen eingeathmet würden.

Gegen diese Hypothese sprechen nun aber doch verschiedene Thatsachen, und mit ihr fallen auch viele jener Gründe, die dazu dienten, das von Flügge, Laschtschenko, Heymann und Nenninger analog beobachtete Phänomen über die in den Raum geschleuderten Speicheltröpfchen zu erklären. Wir dürfen hierbei aber vor Allem nicht vergessen, dass die Dichte der Sublimatlösungen sowohl ihrer Temperatur wie auch der aufgelösten Salze wegen bedeutend höher ist, als die der Speicheltröpfchen. Ausserdem muss auch zugegeben werden, dass die gewöhnlich hierzu verwendeten Pulverisirer starke Strahlen liefern, die in keinem Vergleiche stehen zu den feinsten, beim Husten ausgeschleuderten Tröpfchen. Ferner werden die desinficirten Räume stets geöffnet und gelüftet, bevor sie in Gebrauch gestellt werden, und sind also weit entfernt von jenem Ruhezustand, der augenscheinlich die positiven Resultate der Schüler Flügge's begünstigte. Weniger unwahrscheinlich wäre die Sache immerhin nach den neuesten Publicationen der Schüler Flügge's[1] und der Arbeit Cao's, aus denen erhellt, dass die Tröpfchen, selbst wenn die erhöhte Temperatur und die entsprechende geringere Dichte nicht im Spiele sind, lange in der Luft schweben. So wurden zu den Beobachtungen Cao's[2] aus ziemlich voluminösen Elementen (z. B. Saccharomyces) bestehende Emulsionen in einen geschlossenen Raum gesprengt, wonach es gelang, noch nach vielen Tagen sie in der Luft vorzufinden.

Es war damit geboten, nachzuprüfen, ob nach feinstrahligen Bespritzungen der Wände mit Sublimatlösungen die Tröpfchen eine Zeit lang in der Atmosphäre schweben können. Die diesbezüglichen Experimente sind natürlich der in Gebrauch stehenden Irrorationspumpe untergeordnet.

Mir selbst diente zu diesem Zwecke die mir vom hiesigen städtischen Gesundheitsamt freundlichst überlassene „Igea"-Pumpe, die einen nicht sehr starken, aber ziemlich ausgreifenden Strahl mit kleinen Tröpfchen abgiebt, und von den anderen, gewöhnlich hierzu dienenden Pumpen vielleicht an Spritzdruckkraft, aber wohl schwerlich an Feinheit der ausgeführten Tröpfchen übertroffen wird.

[1] *Diese Zeitschrift.* 1901. Bd. XXXVIII.

[2] G. Cao, Sulla diffusione e persistenza nell' aria dei germi contenuti nelle goccioline di acqua. *Il Policlinico.* 1901.

Ich habe demnach eine unter dem Dache des Instituts gelegene Kammer von 20 ^{cbm} auf's Genaueste desinficirt, wobei zuerst 40 Liter 10 pro mill. Sublimats — später aber solches zu 5 Procent — zur Anwendung kamen. Mit Ausnahme des Bodens wurde die Desinfection derart bewerkstelligt, dass die Lösung mittels der Pumpe in reichlichen Mengen $^1/_4$ Stunde lang gegen die Wände und in den Raum selbst zur Vertheilung kam. Sobald nun das Zimmer desinficirt und eine Stunde bei Verschluss aller Oeffnungen in Ruhe verblieben war, filtrirte ich seine Luft durch einen destillirtes Wasser enthaltenden Spülkolben. So musste die Luft nun langsam hindurchgurgeln, während ein zwischen Waschkolben und Luftpumpe angebrachter Messer das eingesaugte Luftvolumen genau anzeigte. Diese Probe wurde mit stündlichen Zwischenpausen wiederholt, wobei jeweils 25 Liter Luft zur Untersuchung gelangten.

Das zur Filtrirung der aus der Mitte des Zimmers gezogenen desinficirten Luft verwandte Wasser wurde dann auf ein geringeres Volumen reducirt und weiteren Prüfungen auf Quecksilbergehalt unterworfen.

Trotz dieser sorgsamst ausgeführten Operationen war es mir aber auch nicht in einem Falle möglich, in dem zur Luftfiltration verwandten Wasser die entfernteste Spur von Sublimat aufzufinden. Damit sollte nun hinreichend nachgewiesen sein, dass die gewöhnlichen Desinfectionspumpen nicht im Stande sind, Tropfen zu schleudern, die sich in der Luft zu halten vermögen, oder (was mir noch wahrscheinlicher gilt) dass die Dichte der in den Raum gesprengten Tropfen derart ist, dass letztere sich nur eine kurze Spanne Zeit, sicherlich aber weit weniger als eine Stunde, in der Luft halten können.

Demgemäss dürfen wir also dem Sublimat als Desinfectionsmittel unser volles Vertrauen zuwenden und keine Furcht vor hypothetischen Vergiftungen darf uns mehr davon abhalten, dasselbe auch in relativ concentrirten Lösungen zu gebrauchen. Die bisher der Absorptionsgefahr dieses Quecksilbersalzes entsprungenen Bedenken entbehren also jeder Grundlage, was gleichzeitig in der in Hygienikerkreisen seit Jahren allverbreiteten Ansicht seine Bestätigung findet. Meine experimentellen Versuche sind somit nur dazu angethan, die Ueberzeugung zu befestigen, dass wir diesem energischen Desinfectionsmittel unser vollstes Vertrauen entgegenbringen dürfen.

Sollte aber noch irgend ein begründeter Verdacht bestehen, so kann dieser nur die Desinfection der von Wiederkäuern belegten Ställe betreffen, Thiere, die, wie bekannt, für Sublimat sehr empfindlich sind. Doch auch in diesem Falle lässt sich eine grössere Gefahr leicht dadurch umgehen,

dass man die Futterbehälter nach der Desinfection sorgsamst reinigt, zur Entfernung aller eventuellen Sublimatreste.

Das Nichtvorhandensein jedweder Intoxicationsgefahr soll nun auch gleichzeitig dazu beitragen, die Anwendung starker Sublimatlösungen (8 bis 10 pro mille) zu begünstigen. Wunderlich will es uns jedenfalls erscheinen, wenn Autoren von Ruf zur Desinfection der Räume immer noch 1 bis 2 pro mill. Lösungen empfehlen, die sich schon äusserst wenig wirksam erwiesen, während 8 bis 10 pro mill. Sublimatlösungen doch nur wenig mehr kosten — von der für öffentliche Desinfection ausgeworfenen Summe jedenfalls weit weniger in Anspruch nehmen als der Arbeitslohn und das entsprechende Instrumentarium — und überdies in keiner Weise gefährlich sind.

Wenn überhaupt von Befürchtungen die Rede sein kann, so beziehen sich diese doch höchstens auf die Desinfectionsbeamten, die oft stundenlang mit Sublimatlösungen zu hantiren haben, doch muss auch für sie jede Gefahr einer Quecksilberabsorption zu Nichte werden, wenn sie die von den Gesundheitsämtern gegebenen Vorschriften befolgen. Für alle jene aber, die desinficirte Zimmer bewohnen, existiren überhaupt keine Gefahren. Die wenigen von den Autoren gesammelten Fälle von Intoxication lassen sich auch nur dann erklären, wenn man annimmt, dass bei ihnen noch andere Zufälle mit im Spiele waren, die mit der Desinfection selbst in keiner Verbindung stehen. Nach alledem gelangen wir also zum Schlusse, dass Praxis und Experiment den Gebrauch des Sublimats zur Desinfection von Räumlichkeiten, selbst mit 10 pro mill. Lösungen, als absolut gefahrlos resultiren lassen.

[Aus dem Seemanns-Krankenhaus und Institut für Schiffs- und Tropenkrankheiten in Hamburg.]

Ueber das Verhalten der weissen Blutkörperchen bei Malaria.

Von

Dr. **Rudolf Pöch.**

Eine Reihe von Arbeiten hatte bisher das Verhalten der Leukocyten bei Malaria zum Gegenstande. Es herrscht jedoch in den Angaben, auch in wichtigen Punkten noch keine genügende Uebereinstimmung. Ich unterzog mich daher auf die Anregung des Hrn. Physikus Nocht der Arbeit, diese Angaben an dem grossen und vielseitigen Materiale von Malariakranken, in dem von von ihm geleiteten Seemannskrankenhause und Institute für Tropenkrankheiten in Hamburg zu überprüfen. Es waren hauptsächlich zwei Fragen, denen ich auf seinen Rath mein Hauptaugenmerk zuwandte. Die eine betrifft die von Einigen im Schüttelfroste beobachtete Leukocytose, die zweite betrifft die wiederholt beobachtete Vermehrung der grossen mononuclearen Leukocyten im Verlaufe der Erkrankung. Während die erste eine Frage von vorwiegend biologischem Interesse ist, handelt es sich bei der zweiten darum, festzustellen, ob dem genannten Vorgang der Werth eines diagnostischen Merkmales beizulegen ist.

I. Methoden.

Wenn im Folgenden einiges über die Methoden der Untersuchung vorausgeschickt wird, so ist dies dadurch begründet, dass bei den Zählungsmethoden auf die Ermittelung der Fehlerquellen besonders geachtet wurde, und dass zur Färbung vorwiegend die Romanowsky-Nocht'sche Methode angewendet wurde, die als reine Blutfärbungsmethode bisher noch nicht gebräuchlich war.

Zählung der rothen Blutkörperchen. Der Einstich wurde mit einer in absolutem Alkohol sterilisirten Lanzette in's Ohrläppchen gemacht. Es wurden nur die ersten, spontan und rasch hervorquellenden Blutstropfen verwendet. Die letzten Tropfen vor dem Versiegen enthalten mehr Serum, z. B. 1. Tropfen 5 660 000 rothe, 4. Tropfen (entleert sich noch spontan, ohne Druck, aber langsam) 5 208 000, also um fast eine halbe Million weniger.[1] Als Mischungsflüssigkeit wurde eine 3 procentige Kochsalzlösung verwendet, der etwas Methylenblau zugesetzt war. Unmittelbar nach der Entnahme wurde die Blutprobe durch 1 Minute gründlich geschüttelt, unmittelbar vor dem Ausblasen des Tropfens zur Untersuchung, was nie später als $^1/_4$ Stunde erfolgte, nochmals ebenso lange geschüttelt. Es wurden immer nach dem Vorgange von Becker[2] drei Kammern beschickt und in allen dreien zusammen 100 Quadrate ausgezählt. Die von C. Thoma[3] berechnete Fehlergrenze von 5 Procent bei 200 gezählten Zellen bezieht natürlich nicht auch die Fehler ein, die durch Drücken bei der Entnahme oder ungenügendes Mischen entstehen.[4] Da letzteres nur allzuhäufig mangelhaft gelingt, empfiehlt es sich schon zur Selbstcontrole mindestens zwei verschiedene Tropfen zu verwenden. Kamen beim Aufdrücken des Deckglases keine Newton'schen Ringe zum Vorschein oder war die Vertheilung der Blutkörperchen nicht über den ganzen Zähltisch eine gleichmässige, so wurde der Tropfen nicht ausgezählt.

Weisse Blutkörperchen. Zur Zählung der weissen wurden immer 3 Zählkammern benutzt. Da das Mischröhrchen in der Regel ungefähr 9 Tropfen enthält, so wurden immer je 2 Tropfen ausgeblasen und mit jedem dritten wurde je eine der drei schon bereit stehenden Kammern beschickt, darauf wurden die 3 Kammern rasch bedeckt. In jeder Kammer wurden alle 400 Quadrate, also im Ganzen 1200 Quadrate ausgesät, d. h. bei einer Leukocytenzahl von z. B. 6000 im Cubikmillimeter wurden 200 Zellen gezählt. Diese Methode scheint mir genauer als die von Elzholz mit dem 9 fach vergrösserten Quadrate. Bei dieser wird zwar eine noch 3 Mal grössere Leukocytenzahl gezählt, aber alle in ein und demselben Tropfen, während in der Verwendung von drei verschiedenen Tropfen, die übrigens den dritten Theil des gesammten Inhaltes des

---

[1] Ueber „Druck" als Fehlerquelle siehe Reinert, *Die Zählung der Blutkörperchen u. s. w.* Leipzig 1891. S. 26.

[2] *Deutsche med. Wochenschrift.* 1900. S. 558.

[3] Virchow's *Archiv.* 1882. Bd. LXXXVII.

[4] Miescher berechnet die grösste Abweichung vom Mittel bei mehreren Füllungen in denselben Melangeuren mit 3·75 Procent.

Mischröhrchens vorstellen, eine höhere Gewähr für die Richtigkeit des Resultates liegt. Türk[1] befürchtet, dass die Beschickung einer Reihe von Kammern die Gelegenheit zu neuen Fehlerquellen giebt. Werden aber die Kammern unmittelbar hinter einander beschickt und dann rasch bedeckt, so ist jede Gelegenheit zu Ungenauigkeiten ausgeschlossen.[2]

Als Mischflüssigkeit wurde eine 1 procentige Essigsäurelösung mit Zusatz von etwas Gentianaviolett verwendet.

Zählung der Malariaplasmodien. Die Zählung derjenigen Formen der Malariaplasmodien, welche Pigment führen, ist in der Zählkammer mit den weissen Blutkörperchen zugleich leicht durchführbar, da die Plasmodien in 1 procentiger Essigsäure nicht aufgelöst werden. Durch Zusatz von Methylenblau kann man sie auch färben.

Eine zweite Methode, sie zu zählen, die auf alle im peripheren Blute kreisenden Formen anwendbar ist, also auch auf die noch pigmentlosen Ringe, ist die Auszählung im gefärbten Trockenpräparat neben der Abzählung aller Leukocyten. Hat man dann die absolute Leukocytenzahl in der Zählkammer ausgewerthet, so ergiebt sich auch die absolute Zahl der Plasmodien durch die Aufstellung einer einfachen Proportion.

Durch die Anwendung beider Verfahren neben einander kann man sich leicht selbst controliren und auch davon überzeugen, dass die Plasmodien in der Essigsäure keine Auflösung erleiden.

Bestimmung des Hämoglobingehaltes. Es wurde der von Miescher modificirte Fleischl'sche Apparat verwendet, in dem die Fehlerquelle des so schwer vermeidbaren Meniscus durch Verwendung eines Mischröhrchens ausgeschaltet ist. Ausserdem giebt er durch zwei ungleich grosse Cylinder Gelegenheit zur Selbstcontrole. Auf die Wiedergabe der absoluten Hämoglobinwerthe wurde verzichtet, sondern die Procente angegeben. (100 Procent entspricht 14 abs. Hb.)

Färbeindex. Die Berechnung des Färbeindex, des Werthes für die Färbekraft des einzelnen rothen Blutkörperchens, geschah unter Zugrundelegung der Zahl 1 als Färbeindex für einen Hämoglobingehalt von 100 bei 5 Millionen Rothen. Die Proportion lautet also folgendermaassen:

$$\frac{100}{5\,000\,000} : 1 = \frac{\text{Hämoglobingehalt}}{\text{Zahl der Rothen}} : x.$$

Daraus folgt die Formel:

$$x \text{ (Färbeindex)} = \frac{\text{Hämoglobingehalt} \times 5\,000\,000}{\text{Zahl der Rothen} \times 100}.$$

[1] Türk, *Klinische Untersuchungen*. Wien. 1898. S. 10.

[2] Mehrere Kammern zur Zählung wurden benützt von Pick, v. Limbeck.

Als Zahl der Rothen wurde die unterste noch normale Grenze (für Männer), nämlich 5 Millionen angenommen, während der Hämoglobingehalt von 100 unter normalen Verhältnissen erreicht sein soll und häufig noch überschritten wird. (Sonst müsste als Normalwerth für die Zahl der Rothen beim Manne $5^1/_2$ bis $6^1/_2$ Millionen gesetzt werden. Bei Zählungen an fünf gesunden, kräftigen Männern im Alter von ungefähr 30 Jahren fand ich: 5 192 000, 5 520 000, 5 670 000, 5 898 000, 6 220 000.)

Berechnung der Procentverhältnisse der einzelnen Leukocytenarten. Eine sichere vergleichende Abzählung der verschiedenen Elemente der weissen Zellen des Blutes ist nur im gefärbten Trockenpräparate möglich. Die Erwartungen, die C. Thoma an seine Zählkammer auch in dieser Beziehung gestellt hatte[1], haben sich nicht erfüllt. Türk, der über eine so grosse Erfahrung auf diesem Gebiete verfügt, kam mit dieser Methode auch nicht zum Ziele[2], weil man nur mit complicirten Färbungen, die nur im Trockenpräparate möglich sind, die einzelnen zu trennenden Leukocytenarten von einander halten kann. Auch Zählungsversuche an frischen, bloss mit Methylenblau gefärbten Präparaten, die ich Anfangs versuchte, waren unsicher. Es blieb also das Arbeiten mit Trockenpräparaten das einzig Mögliche, und da es sich um die procentuellen Verhältnisse der einzelnen Zellen zu einander handelt, musste diejenige Ausstrichmethode gewählt werden, die eine gleichmässige und der natürlichen entsprechende Vertheilung der Blutbestandtheile zu geben im Stande ist: nämlich die Ehrlich'sche Methode. (Ein kleiner Blutstropfen wird auf ein Deckglas gebracht, ein zweites daraufgelegt, nachdem das Blut in einer dünnen Schicht aus einander geflossen ist, werden die Gläser — ohne zu drücken — parallel zu einander abgezogen.) Diese Methode ist die einzige, welche eine gleichmässige und der natürlichen entsprechende Vertheilung der Blutbestandtheile zu geben im Stande ist. Bei dem Verfahren des schrägen Darüberstreifens (Jancsó-Rosenberger, H. F. Müller, Ruge[3]) werden die polynuclearen Zellen grösstentheils an den Rand verschleppt, wohl in Folge ihrer grösseren Klebrigkeit; ob nicht ein verhältnissmässig grosser Theil an dem abstreifenden Deckglas haften bleibt, entzieht sich jeder Controle. Für die Berechnung der Verhältnisszahlen der einzelnen Leukocytenarten ist diese Methode ebenso wie die der Blutvertheilung mit

[1] Virchow's *Archiv*. 1882. Bd. LXXXVII. S. 209.

[2] Vgl. auch Elzholz, Neue Methode zur Bestimmung der absoluten Zahlenwerthe der einzelnen Leukocyten u. s. w. *Wiener klin. Wochenschrift*. 1894. Nr. 32.

[3] *Archiv. für klin. Medicin*. Bd. XXI. S. 449. — *Centralblatt für allgemeine Pathologie und pathol. Anatomie*. Bd. III. S. 801. — *Archiv für Schiffs- u. Tropenhygiene*. 1897. — Ruge, *Malariakrankheiten*. S. 92.

einem Glasstabe (Laptschinsky, Hayem, Ranvier) oder einer Nadel (Osterpey, Stephens und Christophers) nicht anzuwenden.

Bei exacter Anwendung der Ehrlich'schen Methode dagegen breitet man den ganzen Bluttropfen ohne Verlust auf den beiden Deckgläschen aus, und, wenn man beide Gläschen vollständig durchmustert, erhält man ein absolut einwandfreies Ergebniss. Uebrigens konnte ich in der Zellvertheilung zwischen dem oberen und dem unteren Deckglas, d. h. dem, welches bei der Blutvertheilung das obere, und dem, welches das untere gewesen war, niemals einen wesentlichen Unterschied finden, so dass man durchaus nicht beide Deckgläser vollständig durchzählen muss.

Je gleichmässiger die Vertheilung des Blutes ist, desto weniger Zellen braucht man naturgemäss abzuzählen. Es empfiehlt sich bei der Ermittelung der Procentverhältnisse der einzelnen Leukocytenarten zu einander nach je 100 gezählten Zellen innezuhalten und das Resultat zu prüfen. Stimmen die Resultate gut überein, so ist es natürlich ein nutzloser Zeitverlust, die Zählung bis auf 800 oder 1000 Zellen fortzusetzen. Anschliessend sei ein Beispiel der Berechnung der procentualen Vertheilung der einzelnen Blutelemente gegeben:

	1. Hundert	2. Hundert	3. Hundert	Mittel aus 300	
Polynucl. neutroph. . . .	63	67	66	65·3	Procent
Uebergangsformen . . .	3	3	3	3·0	„
Grosse monon. Leukocyten	8	10	8	8·7	„
Lymphocyten	25	20	21	22·3	„
Eosinophile	1	—	1	0·7	„

Nachdem man sich in diesem Falle davon, dass die Vertheilung wirklich eine gleichmässige, d. h. also auch den wirklichen Verhältnissen entsprechende ist, überzeugt hat, wäre es, für diagnostische Zwecke wenigstens, nutzlos, weiter zu zählen. Der Unterschied der einzelnen Reihen zu einander überschreitet nicht 5 Procent, zu dem aus ihnen berechneten Mittel nicht 2·7 Procent. Diese Genauigkeit dürfte wohl für gewöhnlich genügen, um so mehr, als wir mit derartig feinen Unterschieden, wie sie sich z. B. in mehreren Decimalstellen der Procentzahlen ausdrücken, ohnehin nichts anzufangen wissen, so dass sie auch in einer wissenschaftlichen Arbeit nur den Werth haben, die peinliche Genauigkeit und unbedingte Verlässlichkeit des Autors immer wieder vor Augen zu führen.

In den folgenden Untersuchungen sind in der Regel 400 bis 800 Zellen ausgezählt worden. Um rasch zum Ziele zu kommen ist es nöthig, nicht zu dünne Präparate herzustellen. Dabei ist es sehr vortheilhaft, die Deckgläschen, nachdem sie von einander gezogen sind, recht rasch, am

besten mit einem Blasebalg, zu trocknen. So wird, auch bei relativ dicken Präparaten, Geldrollenbildung der Rothen und Schrumpfung der Zellen vermieden. Ein weiterer Vortheil etwas dickerer Präparate liegt darin, dass dabei jede Quetschung ausgeschlossen ist. Sicher entziehen sich bei zu dünnen Präparaten viele polynucleäre Leukocyten, dadurch, dass sie zertrümmert werden, der Zählung.[1]

Unter den weissen Blutkörperchen wurden die folgenden Gruppen unterschieden: polynucleäre neutrophile, polynucleäre eosinophile und mononucleäre Leukocyten, Uebergangsformen (von den mononucleären, zu den polynucleären) und Lymphocyten. Diese Eintheilung folgt der Ehrlich'schen.[2] Die Scheidung der grossen mononucleären Leukocyten von den Lymphocyten erfolgte nach den von Ehrlich angegebenen Merkmalen: Die Lymphocyten haben einen schmalen Protoplasmasaum und concentrisch gelagerten, ungekerbten, rundlichen Kern, die grossen mononucleären Leukocyten ein breites Protoplasma um einen excentrischen, ovalen, meist gebuchteten Kern. Das Protoplasma ist bei beiden frei von Granulationen und schwach basophil. Die grossen mononucleären Leukocyten sind 2 bis 3 Mal so gross als die Erythrocyten und unterscheiden sich schon hierdurch, abgesehen von den oben angegebenen Merkmalen, von der grösseren Mehrzahl der Lymphocyten, welche von den die Grösse eines Erythrocyten nur um ein weniges überschreitenden Formen gebildet wird.

Von den grossen mononucleären Leukocyten wurden die Uebergangsformen (nach Ehrlich) abgeschieden, das sind solche grosse einkernige Zellen, deren Kern grosse Einbuchtungen, das Protoplasma oft einige neutrophile Granulationen zeigt.

Die Trennung in grosse und kleine Lymphocyten wurde nur in einigen Fällen durchgeführt, und nur, um zu zeigen, in wie weit das Ergebniss beeinflusst ist, wenn man, wie englische Autoren, bloss „large mononuclears“ und „small mononuclears“ unterscheidet.

Zur Orientirung seien hier die normalen Procentzahlen angegeben, welche Türk nach den bisherigen Erfahrungen anderer und seinen eigenen aufgestellt hat.

Polynucleäre neutrophile Leukocyten	65—70
Uebergangsformen und grosse mononucleäre ungranulirte Leukocyten	5—10
Lymphocyten	20—25
Polynucleäre eosinophile Leukocyten	0·5—4

[1] Leukocytenschatten. *Deutsche med. Wochenschrift.* 1894. S. 672.
[2] Ehrlich, Lazarus, Anämie in Nothnagel's *Handbuch.* Th. I. S. 47 ff.

Als Grenzen für die normalen absoluten Leukocytenzahlen wurden 5 bis 10000 angenommen.

Eine Anführung der Procentzahlen allein, ohne dass dabei die absolute Leukocytenzahl berechnet ist, wäre werthlos; das Ergebniss aus den Procentzahlen ist überhaupt stets nur mit Berücksichtigung der absoluten Leukocytenzahl zu verwerten und in Fällen, wo eine auffallende Abweichung der absoluten Leukocytenzahl von der Norm besteht, ist auch die Berechnung der absoluten Werthe für die einzelnen Leukocytenarten aus den Procentzahlen und aus dem Werthe für die Gesammtleukocytenzahl nicht zu umgehen, z. B. erscheint 9 Procent Lymphocyten als eine ganz bedeutende Verminderung. Wenn wir aber erfahren, dass gleichzeitig die Gesammtleukocytenzahl 15000 beträgt, so folgt daraus ein absoluter Werth von 1350 für die Lymphocyten.

Bei einer durchaus normalen Gesammtleukocytenzahl von 7000 und der normalen Procentzahl von 20 Procent Lymphocyten ist deren absolute Zahl dann 1400. Man sieht also, dass die Lymphocyten in dem herangezogenen Falle eigentlich überhaupt so gut wie gar nicht vermindert sind. Ihre niedere Procentzahl ist nur ein Ausdruck dafür, dass eine grosse Zahl polynucleärer Leukocyten hinzugekommen ist, welche die Procentzahl der Lymphocyten herabsetzt, man pflegt zu sagen: die polynucleären Leukocyten sind „auf Kosten" der Lymphocyten vermehrt, was aber mit Rücksicht auf die absoluten Verhältnisse unrichtig ist.

Aber auch die absoluten Zahlen der einzelnen Leukocytenarten können noch zu falschen Deutungen führen, wenn man sich zu starr an die Zahlenwerthe hält, und ihnen nicht einen gewissen Spielraum lässt. Die „normalen" Leukocytenzahlen sind ja individuell sehr verschieden, und wechseln auch bei demselben Individuum nach den verschiedenen Lebensperioden und dem Ernährungszustande. Man kann aus einer bestimmten absoluten Zahl für die eine oder die andere Leukocytenart genau genommen nur dann den Schluss auf eine Vermehrung oder Verminderung ziehen, wenn neben der absoluten Gesammtleukocytenzahl auch bekannt ist, wie hoch die für das betreffende Individuum charakteristische Leukocytenzahl ist.

Es können auch für die absoluten Zahlen der einzelnen Leukocytenarten unter diesen Umständen allgemeine „Normalwerthe" nicht angegeben werden. Die Unterschiede sind zu gross.

Bei einer Gesammtleukocytenzahl innerhalb der normalen Grenzen, z. B. bei 8000, würden folgende Zahlen resultiren:

Polynucl. neutroph.	65 Procent	d. i. 5200	im Cubikmillimeter
Uebergangsf. u. grosse mononucleäre Leukocyten . . .	8 „	d. i. 640	„ „
Lymphocyten	25 „	d. i. 2000	„ „
Eosinophile	2 „	d. i. 160	„ „
		8000	im Cubikmillimeter.

Bei einem Normalwerth an der unteren Grenze, z. B. bei 5000, käme man zu folgenden Normalzhlen:

Polynucl. neutroph.	3250	im Cubikmillimeter
Uebergangsf. und grosse mononucl. Leukocyten	400	„ „
Lymphocyten	1250	„ „
Eosinophile	100	„ „
	5000	im Cubikmillimeter.

Färbungsmethoden. Anfangs wurde die Ehrlich'sche Triacid-Färbung und die Romanowsky-Nocht'sche Methode neben einander angewendet, später diese letztere allein, da es sich erwiesen hatte, dass die Resultate der beiden Methoden übereinstimmten, und dass die Unterscheidung der einzelnen Leukocytenarten nach der Romanowsky-Nocht'schen Methode mit derselben Bestimmtheit gemacht werden konnten.

Bei dieser Färbung erscheinen die rothen Blutkörperchen rosaroth. Die polychromatophilen unter ihnen haben einen Stich in's Violette. Bei Ueberschuss von Methylenblau tritt die eosinrothe Componente in der Färbung der rothen Blutkörperchen mehr zurück. Obzwar die Chromatinreaction bei solchen Präparaten noch ganz richtig sein kann, empfehlen sich diese für hämotologische Zwecke nicht. Die Kerne der kernhaltigen Erythrocyten sind tief carminviolett gefärbt, scharf begrenzt, um sie herum sieht man oft einen hellen Hof. Das Protoplasma der Normoblasten ist rosaroth gleich dem normaler rother Blutkörperchen. das der Megaloblasten zeigt in der Regel eine schmutzig violette Verfärbung. Eine Verwechselung mit Lymphocyten ist nicht gut möglich. da das Protoplasma der letzteren rein blau ist; ohne Beimischung von Roth (s. u.). Ausserdem sieht man bekanntlich in den Kernen der rothen Blutkörperchen eine meist deutlich radiär angeordnete Structur.

Die Kerne der polynucleären Leukocyten und Lymphocyten haben eine dunkelblau-violette Färbung, oft sieht man das Kerngerüst ziegelroth herausleuchten. Die Kerne der grossen mononucleären Leukocyten erscheinen carminviolett.

Die Protoplasmaleiber der Leukocyten sind blau. Statt der neutrophilen Granulationen der polynucleären Leukocyten erscheinen carmin-

violette oder rothe Granulationen. In dem Protoplasma der grossen mononucleären Leukocyten sieht man häufig vereinzelte, meist relativ grosse, ebenso gefärbte Körner, sonst ist ihr Protoplasmaleib im Allgemeinen meist etwas heller blau, als der der polynucleären Leukocyten und der Lymphocyten. Auch in letzteren sieht man vereinzelte Granulationen.[1]

Die Granula der eosinophilen Zellen sind, wie bei der Hämatoxilin-Eosinfärbung, gewöhnlich deutlich roth mit Eosin gefärbt. Wurde Methylenblau im Ueberschuss verwendet, so sind auch die Granula der eosinophilen Zellen, ebenso wie die rothen Blutscheiben kaum geröthet; ja, es können sogar die eosinophilen Granula blau gefärbt sein. Immer sind die Eosinophilen aber an ihrer groben Granulation deutlich erkennbar.

Die Ehrlich'schen Myelocyten sind durch ihre stark gefärbten Granula besonders auffallend, welche den rothvioletten Farbstoff noch viel intensiver aufnehmen, als die neutrophilen Leukocyten.

Die Granula der Mastzellen färben sich violett.

Die Blutplättchen erscheinen auf gut gelungenen Präparaten als zackige Gebilde mit einem blauen Protoplasmasaum und einem rothen Kerngerüst, wodurch die Deetjen'sche[2] Ansicht vor der zelligen Structur dieser Gebilde eine Stütze findet.

II. Krankenprotokolle.

Die nachstehenden Protokolle betreffen durchwegs männliche Kranke, die in der Zeit von Mitte September bis Mitte December 1901 in das Seemannskrankenhaus in Hamburg aufgenommen wurden. Grösstentheils waren es Seeleute, zum kleineren Theile Colonialbeamte, alle hatten ihre Krankheit in den Tropenländern acquirirt.

Sie folgen nach den verschiedenen Formen der Malaria auf einander. Fall 1 ist eine Quartana, 2 bis 6 einfache Tertiana, 7 bis 10 Tertiana duplex, alle weiteren Tropica. 27 und 28 sind Chinesen, die neben Tropica auch schwer an Beri-Beri erkrankt waren. 29 ist ein alter Malariafall mit chronischem Milztumor, 30 eine schwere chronische Anämie nach Malaria, 31 und 32 sind Fälle von Schwarzwasserfieber.

---

[1] In der letzten Zeit auch beschrieben von Michaelis u. Wolff, Virchow's *Archiv*. Bd. CLXVII. S. 151.

[2] Deetjen, Untersuch. über Blutplättchen. Virchow's *Archiv*. Bd. CLXIV. Hft. 2.

Quartana.

1. S., 30 Jahre alt, ist am 26. Mai nach 20 monatlichem Aufenthalt in Kamerun heimgekehrt, wo er 8 bis 9 Mal Fieber gehabt hatte, das unregelmässig, aber immer mit heftigen Schüttelfrösten aufgetreten war. Am 30. März war nach 1·0 ^{grm} Chinin ein schwerer Schwarzwasseranfall aufgetreten, der 13 Tage dauerte, später vertrug er wieder Chinin. Bei der Aufnahme am 4. October hat er eine frische Gonorrhoe, Milztumor ist gering, später wird eine Zunahme bemerkt.

12. October 11$^1/_2$ ^{h} a. m. Temp. 38·5^0 (um 11^h). Schüttelfrost von ganz aussergewöhnlicher Heftigkeit (Fieber steigt darauf bis 39·8^0).
Weisse 15 0000.

Im gefärbten Präparate basophile Körnung und Polychromatophilie:

					im cmm
Polynucl. neutroph. . . .	85·8	Procent		d. i.	12·870
Uebergangsformen	1·6	„	3·9 Proc.	„	585
Grosse mononucl. Leukocyten	2·3	„			
Lymphocyten	9	„		„	1·350
u. zwar 2·2 Proc. grosse					
und 6·8 „ kleine					
Eosinophile	1·3	„		„	195

18. October 5^h p. m. Temp. 37·2^0, seit dem Anfall am 12. October fieberfrei.
Weisse 9300.

					im cmm
Polynucl. neutroph. . . .	74·2	Procent		d. i.	6901
Uebergangsformen	0·7	„	8·4 Proc.	„	781
Grosse mononucl. Leukocyten	7·7	„			
Lymphocyten	14·9	„		„	1386
Eosinophile	2·5	„		„	232

27. October 11$^1/_2$ ^{h} a. m. Temp. 36·5^0, unmittelbar vor dem Ausbruche eines Schüttelfrostes.
Weisse 4600.

					im cmm
Polynucl. neutroph. . . .	50·1	Procent		d. i.	2305
Uebergangsformen	1·4	„	16·6 Proc.	„	764
Grosse mononucl. Leukocyten	15·2	„			
Lymphocyten	28·6	„		„	1315
u. zwar 1·6 Proc. grosse					
und 27·0 „ kleine					
Eosinophile	4·7	„		„	216

Im gefärbten Präparat ein erwachsener Quartanparasit, am 21. October wurde bei einem rudimentären Anfall eine Theilungsform gefunden — bisher überhaupt der einzige Parasitenbefund.

Im Schüttelfrost wieder starke Leukocytose.

28. Octoher 5^h p. m. Temp. 36·7^0, Tag nach dem Anfall (gestern 8^h p. m. Fieberhöhe mit 39·2^0).
Weisse 4800.

					im cmm
Polynucl. neutroph. . . .	38·9	Procent		d. i.	1867
Uebergangsformen	0·3	„	20·7 Proc.	„	994
Grosse mononucl. Leukocyten	20·4	„			
Lymphocyten	35·3	„		„	1694
Eosinophile	5·1	„		„	245

29. October 6^{h} p. m. Temp. $37·4^{0}$, Schüttelfrost (schwach ausgebildet). Im gefärbten Präparat wenige halberwachsene Parasiten. Keine Leukocytose.

Polynucl. neutroph. . . .	65·9	Procent	
Uebergangsformen	1·2	„	7·6 Proc.
Grosse mononucl. Leukocyten	6·4	„	
Lymphocyten	24·7	„	
Eosinophile	1·8	„	

8^{h} p. m. Temp. 36^{0}, Fieberhöhe (rudimentärer Anfall). Wenige halberwachsene Parasiten. Keine Leukocytose.

Polynucl. neutroph. . . .	65·8	Procent	
Uebergangsformen	—	„	9·6 Proc.
Grosse mononucl. Leukocyten	9·6	„	
Lymphocyten	22·8	„	
Eosinophile	1·8	„	

30. October $4^{1}/_{2}{}^{h}$ p. m. Temp. $38·4^{0}$, heftiger Schüttelfrost. Weisse 10 700. Eine Ringform und ein halberwachsener Parasit.

					im cmm
Polynucl. neutroph. . . .	81·2	Procent		d. i.	8688
Uebergangsformen	0·5	„	10·5 Proc.	„	1124
Grosse mononucl. Leukocyten	10·0	„			
Lymphocyten	7·5	„		„	802
Eosinophile	0·8	„		„	86

$5^{1}/_{2}{}^{h}$ p. m. Temp. $39·2^{0}$, Fieberhöhe.
Weisse 4900. Viele ganz junge Ringe, eine typische Bandform (halberwachsen).

					im cmm
Polynucl. neutroph. . . .	75.5	Procent		d. i.	3700
Uebergangsformen	1·7	„	10·7 Proc.	„	524
Grosse mononucl. Leukocyten	9·0	„			
Lymphocyten	12·0	„		„	588
Eosinophile	1.8	„		„	88

31. October 5^{h} p. m. Temp. 37^{0}, fieberfreier Tag (Nachts war die Temperatur unter starkem Schweiss heruntergegangen).
Weisse 5300.

					im cmm
Polynucl. neutroph. . . .	35·6	Procent		d. i.	1887
Uebergangsformen	2·5	„	22·3 Proc.	„	1182
Grosse mononucl. Leukocyten	19·8	„			
Lymphocyten	38·8	„		„	2056
Eosinophile	3·3	„		„	175

Während der überaus heftigen Schüttelfröste kommt es zu einer deutlichen Vermehrung der Weissen, 10700 bis 15000, die rasch entsteht (4600 Weisse unmittelbar vor einem Anfall, am 27. X.) und rasch verschwindet (4900 1 Stunde nach einem Anfall, am 30. X.). Die Leukocytose kommt ausschliesslich durch eine Vermehrung der polynucleären neutrophilen Zellen zu Stande, die Lymphocyten sind sogar nicht nur procentuell, sondern ganz deutlich auch in ihrer absoluten Zahl vermindert, dagegen sind die grossen Mononucleären auch im Schüttelfrost entweder noch in normaler Zahl vorhanden (am 12. X. 585 im Cubikmillimeter), oder sogar in einem späteren Schüttelfrost entschieden vermehrt (am 12. X. 1124 im Cubikmillimeter).

Nach dem Fieberabfall steigt die Zahl der einkernigen Elemente in die Höhe, die der mehrkernigen sinkt herab; diese Vermehrung der grossen mononucleären Leukocyten und der Lymphocyten wird in der weiteren Entwickelung der Krankheit immer deutlicher.

Die Gesammtleukocytenzahl sowohl im Fieber, als auch in der anfallsfreien Zeit hielt sich immer ungefähr auf der gleichen Höhe von ungefähr 5000.

Ein rudimentär gebliebener Anfall am 29. October zeigte im Schüttelfrost und Fieber normale Verhältnisszahlen.

Auffallend ist der späte und spärliche Parasitenbefund. Der Kranke hatte bis zum 30. X. kein Chinin bekommen.

Tertiana.

2. G., 26 Jahre alt, frische Malaria, Gonorrhoe.

23. October 11^{h} a. m., fieberfrei (Abfall) hatte Nachts Fieber, bekam auch ausserhalb Chinin, gestern früh zum letzten Male.
Weisse 11200.

24. October 10^{h} 55′ a. m. Temp. 38·4°. Schüttelfrost.
Weisse 12400.
Zahlreiche Sporulationsformen neben erwachsenen Parasiten, auch Gameten.

Polynucl. neutroph. . . .	84·9	Procent	
Uebergangsformen	0·9	„	6·3 Proc. d. i. 781 im cmm
Grosse mononucl. Leukocyten	5·4	„	
Lymphocyten	8·8	„	
u. zwar 0·9 Proc. grosse			
und 8·8 „ kleine			
Eosinophile, in 2 Präparaten keine.			

25. October 10^{h} a. m. Temp. 36·6°. Tag nach dem Fieber (seit dem Morgen fieberfrei).
Weisse 9300.
Sehr viele halberwachsene Parasiten, einige Gameten.

Polynucl. neutroph. . . .	55·6	Procent	
Uebergangsformen	1·4	„	19·3 Proc. d. i. 1795 im cmm
Grosse mononucl. Leukocyten	17·9	„	
Lymphocyten	24·9	„	
Eosinophile	0·2	„	

26. October 10^h a. m. Temp. 39·8°. Temp. war plötzlich gestiegen. Der Kranke fühlt noch immer Frösteln (hatte gegen vorgestern um mehr als 1^h anteponirt). Ende des Schüttelfrostes.
Weisse 10400.
In 2 Präparaten 3 Theilungsformen, 4 erwachsene Parasiten, 3 Gameten und sehr zahlreiche junge Ringe.

Polynucl. neutroph. . . .	83·1 Procent	
Uebergangsformen . . .	0·3 "	3·5 Proc. d. i. 364 im cmm
Grosse mononucl. Leukocyten	3·2 "	
Lymphocyten	13·4 "	

Eosinophile in 2 Präparaten keine.
$5^1/_2{}^h$ p. m. Temp. 36·6°. Fieberanfall.
Weisse 10400.
In 2 Präparaten 3 Gameten, 8 Ringe, 1 halberwachsener Parasit.

Polynucl. neutroph. . . .	60·5 Procent	
Uebergangsformen	1·8 "	20·0 Proc. d. i. 2080 im cmm
Grosse mononucl. Leukocyten	18·2 "	
Lymphocyten	19·5 "	

Eosinophile in 2 Präparaten keine.

27. October 11^h a. m. Temp. 36·4°, fieberfreier Tag.
Weisse 7800.
In 2 Präparaten 13 halberwachsene Parasiten und 4 Gameten.

Polynucl. neutroph. . . .	47·0 Procent	
Uebergangsformen	2·3 "	28·0 Proc. d. i. 2184 im cmm
Grosse mononucl. Leukocyten	25·7 "	
Lymphocyten	25·0 "	

Eosinophile in 2 Präparaten keine.

Der Kranke hatte im Spital bisher kein Chinin bekommen. Um 12^h Nachts und um 5^h Morgens am 28. October erhielt er je 1·5 grm Neochinin.

28. October $10^3/_4{}^h$ a. m. Temp. 39·4°. Schweissstadium, um 10^h a. m. war die Fieberhöhe mit 39·8° erreicht. (Der Anfall hatte gegen den letzten abermals anteponirt.)
Weisse 7400.
In 2 Präparaten eine Sporulationsform, 10 erwachsene Parasiten, grösstentheils Gameten und 4 Ringe.

Polynucl. neutroph. . . .	52·8 Procent	
Uebergangsformen	0·4 "	32·9 Proc. d. i. 2435 im cmm
Grosse mononucl. Leukocyten	32·5 "	
Lymphocyten	14·3 "	

Eosinophile in 2 Präparaten keine.

31. October 11^h a. m. fieberfrei.
Tag nach dem Anfall:
In 2 Trockenpräparaten keine Parasiten. In einem frischen Präparat ein grosser Parasit, von einem grossen mononucleären Leukocyten eingeschlossen.

Polynucl. neutroph. . . .	46·4	Procent	
Uebergangsformen	2·4	„	14·6 Procent
Grosse monenucl. Leukocyten	12·2	„	
Lymphocyten	38·4	„	
Eosinophile	0·6	„	

15. November 10^h a. m., fieberfrei und ausser Bett. (Reconvalescenz.) (Vor 6 Tagen zum letzten Mal positiver Parasitenbefund, seit 14 Tagen afebril, Gonorrhoe: Eiteriger Ausfluss aus der Harnröhre ist noch vorhanden.)
Weisse 10800.

Polynucl. neutroph. . . .	71·9	Procent	
Uebergangsformen	1·2	„	7·6 Proc. d.i. 821 im cmm
Grosse mononucl. Leukocyten	6·4	„	
Lymphocyten	19·5	„	
Eosinophile	1·0	„	

Die Gesammtleukocytenzahlen sind überhaupt hoch, was ausschliesslich auf Rechnung der vorhandenen Eiterproduction (Gonorrhoe) zu setzen ist, da sie in den fieberfreien Zeiten in denselben Verhältnissen fortbesteht. Bei der ersten Untersuchung mitten im Schüttelfrost ist die Gesammtleukocytenzahl 12400, also den individuellen Verhältnissen entsprechend eine geringe Leukocytose, die ausschliesslich auf einer Vermehrung der polynucleären neutrophilen Elemente beruht, die Lymphocyten sind vermindert, die absolute Zahl der grossen mononucleären Leukocyten ist normal, nur procentuell ist eine scheinbare Verminderung da. Am Tage nach dem Anfall ist die Leukocytenzahl normal, die grossen Mononucleären sind bedeutend vermehrt. Bei einer weiteren Untersuchung im nächsten Anfall, im Fieberanstieg beim Endigen des Schüttelfrostes ist keine Leukocytose nachweisbar, dagegen eine starke relative Vermehrung der polynucleären Neutrophilen auf Kosten der Lymphocyten und der grossen Mononucleären, die diesmal auch absolut vermindert erscheinen. $7^1/_2$ Stunde später ist die Zahl der grossen einkernigen Zellen bei gleich gebliebener Gesammtleukocytenzahl absolut und relativ ganz bedeutend vermehrt, von 364 im Cubikmillimeter auf 2080 im Cubikmillimeter (oder von 3·5 Procent auf 20 Procent). Eine weitere Untersuchung im Schweissstadium zeigt ähnliche Verhältnisse wie in der fieberfreien Zeit. Die Zahl der grossen mononucleären Zellen ist weiter gewachsen, bis zu 32·9 Procent! (absolute Zahl 2435 im Cubikmillimeter!).

Zwei Wochen nach Ablauf des Fiebers sind fast normale Verhältnisse vorhanden: eine geringe polynucleäre Leukocytose, die grossen Mononucleären sind procentuell innerhalb normaler Grenzen, auch die absolute Zahl ist, den individuellen Verhältnissen entsprechend, kaum mehr vermehrt.

Eosinophile waren bei dem Kranken stets sehr wenige vorhanden, im Fieber wurden in zwei durchmusterten Präparaten oft überhaupt keine gesehen.

3. K., 26 Jahre alt, hatte schon wiederholt Malaria gehabt, und zwar Tropica, dann Tertiana, seit 2 Wochen Unwohlsein ohne Fieber, bekam Chinin, zum letzten Mal am 7 Oktober.

11. October 5^h p. m. Temp. 36·2°, hatte noch keinen Fieberanfall.
Weisse 6300.

Kleine und mittlere Tertianparasiten. Polychromatophilie und basophile Körnung.

Polynucl. neutroph.	43·5	Procent	
Uebergangsformen	1·1	"	19 Proc.
Grosse mononucl. Leukocyten	17·9	"	
Lymphocyten	36·1	"	
und zwar 1.4 Proc. grosse und 34·7 Proc. kleine			
Eosinophile	1·4	Procent	

12. October 12 Uhr Mittags. Temp. 37·6 (um 10^h a. M. 39·2°, Höhepunkt des Fiebers), jetzt Abfall unter starkem Schweissausbruch.
Weisse 3300.

Basophile Körnung und Polychromatophilie, zahlreiche junge Ringe, einige halberwachs. Parasiten, Gameten.

Polynucl. neutroph.	60·7	Procent	
Uebergangsformen	2·4	"	15 Proc.
Grosse mononucl. Leukocyten	12·6	"	
Lymphocyten	23·9	"	
und zwar 2·1 Proc. grosse und 21·8 Proc. kleine			
Eosinophile	0·4	Procent.	

14. October 5 Uhr p. m. Temp. 37°, fieberfreier Tag (nach Neochinin, bisher hatte er kein Chinin bekommen).
Weisse 6000.

Polynucl. neutroph.	44·7	Procent	
Uebergangsformen	1·8	"	9·5 Proc.
Grosse mononucl. Leukocyten	7·7	"	
Lymphocyten	42·7	"	
und zwar 1·5 Proc. grosse und 41·2 Procent kleine			
Eosinophile	3·1	Procent	

Bekam am 21. und 23. October noch zwei Anfälle. Darauf am 23. und 24. und am 27. und 28. Chinin.

29. October 5^h p. m. Temp. 36·4° ausser Bett. (Reconvalescenz.)
Weisse 11200.

Polynucl. neutroph.	45·4	Procent	
Uebergangsformen	0·2	"	8 Proc.
Grosse mononucl. Leukocyten	7·8	"	
Lymphocyten	42·1	"	
Eosinophile	4·5	"	

Es besteht eine dauernde Vermehrung der Lymphocyten auf Kosten der polynucleären Neutrophilen, so dass die Zahl der letzteren in den fieberfreien Zeiten dauernd unter 50 Proc. bleibt. Bloss während des Fiebers steigt die Verhältnisszahl der Mehrkernigen über 60 Proc., was bei den individuellen Umständen der Kranken einer Vermehrung gleichkommt. Die Gesammtzahl der Weissen ist zu derselben Zeit sehr gering, kaum über 3000. (Untersuchung im Schweissstadium.)

Die grossen mononucleären Zellen sind Anfangs auffallend vermehrt und sinken in der Reconvalescenz auf einen normalen Werth herab.

4. L., 38 Jahre alt, erkrankte am 15. Sept. v. J. zum ersten Male an Malaria. Bekam einige Male Chinin, das letzte vor 25 Tagen.

19. October 11 Uhr a. m. Temp. 36·6°, fieberfrei.

Weisse 8100.

Zahlreiche, halberwachse Tertianparasiten. In der Zählkammer werden 4700 inficirte Rothe im Cubikmillimeter gezählt (nach dem Pigment).

Polynucl. neutroph.	35·6	Procent	
Uebergangsformen	1.2	„	18·4 Proc.
Grosse mononucl. Leukocyten	17·2	„	
Lymphocyten	45·4	„	
Eosinophile	0·6	„	

21. October 10 1/2 Uhr a. m. Temp. 36·6°, Tag nach einem Anfall (um 4h a. m. am vorhergehenden Morgen Fieberhöhe mit 39°).

Weisse 9200.

Sehr zahlreiche halberwachsene Parasiten.

Polynucl. neutroph.	56·5	Procent	
Uebergangsformen	1·3	„	18·8 Proc.
Grosse mononucl. Leukocyten	17·5	„	
Lymphocyten	24·2	„	
und zwar 2·2 Proc. grosse			
und 22·0 „ kleine			
Eosinophile	0·5	„	

25. October 10 Uhr a. m. Temp. 36·4°.

Hatte in der Nacht vom 21. auf den 22. einen heftigen, vom 23. auf den 24. einen schwächeren Anfall. Am 23. und 24. bekam er Chinin. (Später kam kein Fieberanfall mehr vor.) Tag nach einem Anfall.

Weisse 5700.

Keine Parasiten.

Polynucl. neutroph.	44·1	Procent	
Uebergangsformen	1·9	„	18·4 Proc.
Grosse mononucl. Leukocyten	16·5	„	
Lymphocyten	37·2	„	
und zwar 2·9 Proc. grosse			
und 34·3 „ kleine			
Eosinophile	0·3	„	

Bei allen drei Untersuchungen in der anfallsfreien Zeit ist eine Vermehrung der einkernigen Elemente, besonders der grossen mononucleären (18·8 Procent), auf Kosten der polynucleären auffallend.

5. Sch., 24 Jare alt, holte sich das Fieber vor 2 Monaten auf Java, bekam wiederholt Chinin, das letzte vor 4 Monaten.

18. December 4 1/4 Uhr p. m. Temp. 40·4° (um 4 Uhr).

Schüttelfrost (Beginn des Frostes um 4 Uhr, um 2 Uhr 36·5°, plötzlicher, steiler Temperaturanstieg). Theilungsformen, erwachsene Parasiten, ein Tropica-Halbmond.

Weisse 7500.
Eine Stunde später $5^1/_4$ Uhr p. m. Temp. 40·1° (um $4^3/_4$ Uhr) Hitzestadium.
Weisse 7800.
Eine Stunde später $6^1/_4$ Uhr p. m. Temp. 41·4° (um 6 Uhr).
Weisse 7000.

19. December $10^1/_4$ Uhr a. m. Temp. 35·4°(!). [Da um 10 Uhr p. m. noch immer 41° war, ist 1·0 Chinin gegeben worden]. Fieberfreier Tag.
Weisse 9100.

Während des hohen Fiebers an drei auf einander folgenden Stunden normale, nicht herabgesetzte Gesammtleukocytenzahl. Eine vorausgegangene Erhöhung könnte vielleicht übersehen worden sein, da der Schüttelfrost erst vor $^1/_4$ Stunde begonnen hatte.

Am Morgen nach dem Fieber war die Leukocytenzahl erhöht.

6. R., 26 Jahre alt, hat eine Bandwurmkur durchgemacht (Abgang von 2 Taen. saginat.), dann entwickelte sich eine Tertiana, von deren Bestehen der Kranke bisher nichts wusste.

18. September $4^1/_2$ Uhr p. m. Temp. 37·6°. Fieberanstieg (ohne Schüttelfrost).

Rothe	4025000
Weisse	7.800
Weisse : Rothe	1:516
Hämoglobin	60
Färbeindex	0·74

Erwachsene Parasiten.

19. September 11 Uhr a. m. Temp. 36° (um 10 Uhr a. m.). Tag nach dem Anfall (Fieberhöhe um 2 Uhr Morgens. Temp. 38·2°).
Weisse 8700.

20. September 3 Uhr p. m. Temp. 38·1°.
5 Stunden nach dem Beginne des Temperaturanstieges, der nicht von einem Schüttelfrost begleitet war, — um 4 Uhr Höhepunkt des Fiebers (Temp. 39·1°).
Fieberanstieg.
Weisse 10500.
Ganz junge Ringe und einige halberwachsene Parasiten.

Polynucl. neutroph.	78	Procent
Grosse einkernige Zellen (Uebergangsformen, grosse mononucl. Leukocyten und grosse Lymphocyten)	16.4	„
Kleine einkernige Zellen (kl. Lymphoc.)	4.1	„
Eosinophile	1·5	„

21. September 10 Uhr a. m. Temp. 37·2°. Tag nach dem Anfall.
Weisse 7430.
Halb- und ganz erwachsene Parasiten.

Gegen Ende des Fieberanstieges ist noch eine deutliche Vermehrung der Gesammtleukocytenzahl nachweisbar, die durch eine starke procentuelle

und absolute Vermehrung der polynucleären neutrophilen Zellen hervorgerufen ist.

Es sind in diesem Falle nur „grosse“ und „kleine“ einkernige Zellen abgegrenzt, auf Grund der übrigen Erfahrungen würde die Zahl der Lymphocyten demnach um höchstens 2 Procent zu erhöhen, die der grossen Mononucleären um ebensoviel zu vermindern sein.

Die Lymphocyten sind jedenfalls stark vermindert, die grossen Mononucleären vermehrt.

Die Anämie ist zum grösseren Theil durch die Helminthiasis zu erklären.

7. Kr., 53 Jahre alt, leidet seit 8 Wochen an Wechselfieber mit Schüttelfrösten.

Am 18. October bekam er zum letzten Male 1·0 grm Chinin.

21. October 5 Uhr p. m. Temp. 38·8° (um 4 Uhr p. m.) beginnender Fieberabfall, Fieberhöhe war um 12½ Uhr p. m. mit 39·2° erreicht (gestern um 8 Uhr Morgens ebenfalls ein Anfall).

Weisse 5200.

Parasiten, die zwei Generationen angehören.

Polynucl. neutroph.	70·2 Procent	
Uebergangsformen	0·5 „	21·6 Proc.
Grosse monunucl. Leukocyten	21·1 „	
Lymphocyten	8·2 „	
Eosinophile	—	

22. October 8½ Uhr a. m. Temp. 39·8° Fieberhöhe (½ Stunde nach dem Schüttelfrost).

Weisse 5300.

Parasiten von verschiedenem Alter (beiden Generationen angehörend), besonders viele grosse Ringe, ferner Sporulationsformen, daneben halb- und ganzerwachsene Parasiten.

			im cmm
Polynucl. neutroph.	82·8 Procent		d. i. 4388
Uebergangsformen	0·6 „	7.6 Proc.	d. i. 403
Grosse mononucl. Leukocyten	7·0 „		
Lymphocyten und zwar 0·6 Proc. grosse und 8·4 Proc. kleine Formen	9·0 „		d. i. 477
Eosinophile	0·6 „		d. i. 32

29. October 4½ Uhr p. m. Temp. 36·8°, ausser Bett, vor 6 Tagen letzter Anfall. (Reconvalescenz).

Keine Parasiten.

Weisse 10300.

Polynucl. neutroph.	69·6 Procent	
Uebergangsformen	1·9 „	7·3 Proc.
Grosse mononucl. Leukocyten	5·4 „	
Lymphocyten	22·4 „	
Eosinophile	0·7 „	

Die eine Untersuchung auf der Fieberhöhe (22. October) zeigt eine starke procentuelle Vermehrung der polynucleären Neutrophilen, dabei eine beträchtliche Verminderung der Lymphocyten, die grossen Mononucleären sind in normaler Zahl vorhanden.

Im Fieberabfall beim Anfall Tags vorher sind ebenfalls die Polynucleären vermehrt und die Lymphocyten vermindert, ausserdem sind die grossen Mononucleären beträchtlich vermehrt.

Die Gesammtleukocytenzahlen sind beide Male gering (um 5000), wahrscheinlich den individuellen Verhältnissen entsprechend deutlich vermindert, da der Kranke in der Reconvalescenz über 10000 Weisse hat.

Nach der Heilung haben sich ganz normale Leukocytenverhältnisse hergestellt.

Da das letzte Chinin ausserhalb am 18. October, das erste im Krankenhause am 23. October gegeben wurde, sind die Untersuchungen am 21. und 22. sicher davon unbeeinflusst.

8. K., 21 Jahre alt. 12. November $4^1/_2$ Uhr p. m., afebril. Tag nach dem Anfall.

Rothe	5028000		
Weisse	5600		
Weisse : Rothe	1:898		
Hämoglobin	66		
Färbeindex	0·66		
Polynucl. neutroph.	54·0	Procent	
Uebergangsformen	1·0	„	11·3 Proc.
Grosse mononucl. Leukocyten	10·3	„	
Lymphocyten	34·0	„	
Eosinophile	0·7	„	

13. November 10 Uhr a. m. Temp. 37°. Etwas Kopfschmerz, leichtes Unwohlsein (es ist die Zeit, wo der Schüttelfrost erwartet wird). Die Temperatur steigt jedoch nicht weiter.

Rudimentärer Anfall.

Weisse 9500.

Sporulationsformen.

Polynucl. neutroph.	71.2	Procent	
Uebergangsformen	2·0	„	9·5 Proc.
Grosse mononucl. Leukocyten	7·5	„	
Lymphocyten	18·9	„	
Eosinophile	0·4	„	

$4^3/_4$ Uhr p. m. fieberfrei.

$6^3/_4$ Stunden nach dem rudimentär gebliebenen Anfall:

Zahlreiche Tertianringe.

Weisse 7900.

Polynucl. neutroph.	62·8	Procent	
Uebergangsformen	2·8	„	13·2 Proc.
Grosse mononucl. Leukocyten	10·4	„	
Lymphocyten	22·4	„	
Eosinophile	1·6	„	

22. November 2 Uhr p. m. Fieberfrei unmittelbar nach dem Fieberabfall.

Weisse 9400.

Viele Ringformen und halberwachsene Parasiten, daneben auch ganz erwachsene und Gameten.

Polynucl. neutroph.	68·0	Procent	
Uebergangsformen	1.7	„	} 11·3 Proc.
Grosse mononucl. Leukocyten	9·6	„	
Lymphocyten	20·0	„	
Eosinophile	0·7	„	

4. December 10 Uhr a. m. Fieberfrei und ausser Bett (bekam gestern und vorgestern Chinin).

Seit 12 Tagen kein Fieber und keine Parasiten mehr im Blute. (Reconvalescenz).

Rothe	5 267 009
Weisse	8200
Weisse : Rothe	1 : 643
Hämoglobin	74
Färbeindex	0·70

Polynucl. neutroph.	62.3	Procent	
Uebergangsformen	1·7	„	} 8·4 Proc.
Grosse mononucl. Leukocyten	6·7	„	
Lymphocyten	26·0	„	
Eosinophile	3·3	„	

Statt eines Anfalles trat bei dem Kranken zur erwarteten Stunde bloss leichtes Unwohlsein bei subfebriler Temperatur auf, trotzdem fanden sich im Blute Theilungsformen. Auch die Leukocyten zeigten den im Schüttelfrost bei anderen als typisch hingestellten Befund: bei (geringer) Vermehrung der Gesammtleukocytenzahl eine starke procentuelle Vermehrung der polynucleären Neutrophilen auf Kosten der Lymphocyten und der grossen einkernigen Zellen.

Nach diesem rudimentären Anfall sank die Gesammtleukocytenzahl etwas, die typische Vermehrung der grossen Mononucleären kam zum Vorschein.

Zwei weitere Untersuchungen am fieberfreien Tage nach Anfällen, die mit deutlichem Fieber einhergegangen waren, ergaben als Hautbefund eine Vermehrung der grossen mononucleären Zellen.

Bevor der Kranke als geheilt entlassen wird, zeigt er wieder wesentlich normale Verhältnisse in der Zusammensetzung der Leukocyten.

Bei der Aufnahme hatte der Kranke einen recht geringen Hämoglobingehalt und kleinen Färbeindex, beide waren bei der Entlassung wesentlich höher, auch die Zahl der Rothen, die Anfangs schon über 5 Millionen betragen hatte, war noch etwas gewachsen.

9. V., 17 Jahre alt, hatte bis zum 6. December inclus. täglich Schüttelfrost und Fieber, wurde am 7. December p. m. im Fieberabfall aufgenommen, seither afebril.

17. December 3 Uhr p. m., afebril, ausser Bett.
Weisse 11200.
4 Uhr p. m. Temp. 39°. Fieberanstieg ohne Schüttelfrost.
Weisse 15500.

19. December afebril. 6 Uhr a. m. 1·0 Chinin.
Weisse 10700.

Dem Kranken scheinen hochnormale Leukocytenzahlen eigenthümlich zu sein.

Ein plötzlicher Temperaturanstieg (ohne Schüttelfrost) hatte eine Vermehrung der Leukocyten um 4300 innerhalb einer Stunde zur Folge.

10. B., 29 Jahre, hat seit Juni 1901 Malaria, nach einigen Wochen Schwarzwasserfieber, Milztumor reicht zwei Querfinger unter den Rippenbogen.

21. September 2 Uhr p. m. Temp. 40·2°. Höhepunkt des Fieberanfalles.

Rothe	4000000
Weisse	1700
Weisse : Rothe	1 : 2286

Auffallend starke Herabsetzung der Leukocytenzahl auf der Fieberhöhe!

Tropica.

11. B., 23 Jahre alt, Matrose, kommt von Westindien, erkrankte vor 9 Tagen zum ersten Mal mit Fieber, bekam drei Mal Chinin, das letzte vor 7 Tagen.

4. October $11^1/_2$ Uhr a. m. Temp. 38·6°, (um 10 Uhr a. m.) mitten im Fieberanstieg, der gestern gegen Abend ohne Schüttelfrost allmählich begonnen hat. (Um 10 Uhr war 37·5° erreicht.)

Rothe	4012000	Hämoglobin	68 Procent
Weisse	4600	Weisse : Rothe	1 : 872
	Färbeindex	0·83.	

Einige mittlere und grosse Ringe, vereinzelte Halbmonde.

Polynucl. neutroph.	55·0 Procent	
Uebergangsformen	6·9 „	17·6 Proc.
Mononucl. Leukocyten	10·7 „	
Lymphocyten	26·0 „	
Eosinophile	1·4 „	

$5^1/_2$ Uhr p. m. Temp. 39°. Fieberhöhe (von 4 bis 8 Uhr p. m. 39° bis 39·2°, dann Abfall).
Weisse 8100.
Sehr zahlreiche kleine Tropicaringe, einige Halbmonde.

Polynucl. neutroph.	63·7 Procent	
Uebergangsformen	3·7 „	11·8 Proc.
Mononucl. Leukocyten	8·1 „	
Lymphocyten	23·7 „	
Eosinophile	0·8 „	

5. October 10½ Uhr a. m. Temp. 36·6°, (um 10 Uhr a. m.) Fieberabfall (tiefster Punkt).

Rothe	3524·000	Weisse : Rothe . .	1 : 326
Weisse	10800	Zahlreiche grosse Ringe.	

Polynucl. neutroph.	43·1	Procent	
Uebergangsformen	1·4	„	18 Proc.
Mononucl. Leukocyten	16·6	„	
Lymphocyten	37·4	„	
Eosinophile	1·5	„	

6. October 11 Uhr a. m. Temp. 38·8°, (um 10 Uhr a. m.) Fieberhöhe, (vom 5. October 8 Uhr p. m. bis zum 7. October 6 Uhr a. m. dauernd Temperaturen zwischen 38·8 und 39·6°).

Rothe	3016000
Weisse	4900
Rothe : Weisse	1 : 616

Sehr viele kleine Ringe.

Polynucl. neutroph.	47·3	Procent	
Uebergangsformen	2·2	„	16·5 Proc.
Mononucl. Leukocyten	14·3	„	
Lymphocyten	35·2	„	
Eosinophile	1·0	„	

7. October 5 Uhr p. m. Temp. 39°. Fieberanstieg (um 12 Uhr Mittags war 37·6° und 2 Uhr Nachts Fieberhöhe mit 39·6° erreicht).

Weisse 6800.

Mehrere grosse Ringe, sehr viele Halbmonde und zwar 12200 im Cubikcentimeter (in der Zählkammer gezählt).

Polynucl. neutroph.	52·5	Procent	
Uebergangsformen	2·2	„	18·4 Proc.
Mononucl. Leukocyten	16·2	„	
Lymphocyten	27·9	„	
und zwar 4·6 Proc. grosse			
und 23·3 „ kleine			
Eosinophile	1·2	„	

8. October 12 Uhr Mittags Temp. um 10 Uhr a. m. 37·2°, um 4 Uhr p. m. 39·4°. Fieberanstieg (d. h. neuerlicher Anstieg nach einer kurzen Remission bis 37·2°).

Weisse	4050
Hämoglobin	59

Zahlreiche kleine Ringe, 6500 Halbmonde im Cubikmillimeter.

Polynucl. neutroph.	54·5	Procent	
Uebergangsformen	3·5	„	19·4 Proc.
Mononucl. Leukocyten	15·9	„	
Lymphocyten	24·5	„	
und zwar 5·0 Proc. grosse			
und 19·5 „ kleine			
Eosinophile	1·6	„	

Der Kranke bekommt 1·0 grm Chinin.

9. October $4^{1}/_{2}$ Uhr p. m. Temp. 36·4° (um 4 Uhr p. m.), (seit 10 Uhr a. m. ist die Temp. unter 37°). 6 Uhr früh 1·0 grm Chinin, afebril.

Weisse 4900.

Vereinzelte grosse Ringe, 7000 Halbmonde im Cubikmillimeter.

Polynucl. neutroph.	46·4	Procent	
Uebergangsformen	4·9	„	22 Proc.
Mononucl. Leukocyten	17·1	„	
Lymphocyten	29·9	„	
und zwar 4·0 Proc. grosse			
und 25·9 „ kleine			
Eosinophile	1·7	„	

10. October 5 Uhr p. m. Temp. 36·8° (um 4 Uhr p. m.), (Beginn eines rudimentären Anstieges, der um 6 Uhr p. m. mit 37·4 sein Maximum erreichte). Um 6 Uhr früh 1·0 grm Chinin.

Weisse 5000.

Keine Ringe mehr, 8000 Halbmonde im Cubikmillimeter.

Polynucl. neutroph.	39·7	Procent	
Uebergangsformen	3.3	„	27·9 Proc.
Mononucl. Leukocyten	24·6	„	
Lymphocyten	31·5	„	
und zwar 4·3 Proc. grosse			
und 27·2 „ kleine			
Eosinophile	0·7	„	

11. October 5 Uhr p. m. Temp. 36·8° (um 4 Uhr), Temp. bleibt dauernd unter 37°, afebril.

Weisse 4800.

4500 Halbmonde im Cubikmillimeter.

Polynucl. neutroph.	55·0	Procent	
Uebergangsformen	2·0	„	15·7 Proc.
Mononucl. Leukocyten	13·7	„	
Lymphocyten	28·6	„	
Eosinophile	0·7	„	

12. October 4 Uhr 45 Min. p. m. Temp. 36·5° (um 4 Uhr).

Weisse 4000.

2600 Halbmonde.

Polynucl. neutroph.	44·4	Procent	
Uebergangsformen	2·8	„	21·6 Proc.
Mononucl. Leukocyten	18·8	„	
Lymphocyten	32·5	„	
und zwar 6·5 Proc. grosse			
und 26·0 „ kleine			
Eosinophile	1·5	„	

14. October 5 Uhr p. m. Temp. 36·6° (um 4 Uhr p. m.). Um 6 Uhr a. m. 1·0 grm Chinin.

Weisse 7300.

3900 Halbmonde.

Polynucl. neutroph.	57·9	Procent	
Uebergangsformen	1·3	„	} 16 Proc.
Mononucl. Leukocyten	14·7	„	
Lymphocyten	24·6	„	
und zwar 2·5 Proc. grosse			
und 22·1 „ kleine			
Eosinophile	1·5	„	

17. October $11^1/_2$ Uhr a. m. Temp. 36·9° (um 12 Uhr Mittags).
Weisse 6000.
2000 Halbmonde.

Polynucl. neutroph.	52·7	Procent	
Uebergangsformen	1·0	„	} 13·6 Proc.
Mononucl. Leukocyten	12·6	„	
Lymphocyten	33·0	„	
Eosinophile	0·7	„	

29. October $5^1/_2$ Uhr p. m. Temp. 37·2° (um 6 Uhr p. m.). Der Reconvalescent ist ausser Bett.

Rothe	4712000	Weisse : Rothe	1:496
Weisse	9500	Hämoglobin	74
Färbeindex	0·78.		

Keine Halbmonde mehr zu finden (mehrere Präparate wurden durchgesehen).

Polynucl. neutroph.	64·1	Procent	
Uebergangsformen	3·6	„	} 9·2 Proc.
Mononucl. Leukocyten	5·6	„	
Lymphocyten	26·0	„	
Eosinophile	0·7	„	

Bei dem ersten Fieber am 4. und 5. October ist die Leukocytenzahl im Anstieg vermindert, steigt auf der Höhe zum normalen Werth, im Abfall findet eine Vermehrung bis über 10000 statt.

Die Zahl der Uebergangsformen und grossen mononucleären Leukocyten ist durchwegs vermehrt:

Anstieg	17·6 Procent	d. i. 809	im ccm
Höhe	11·8 „	„ 956	„ „
Abfall	18·0 „	„ 1944	„ „

Im Abfall ist die Vermehrung der grossen Mononucleären am grössten; die Uebergangsformen waren im Beginne des Fiebers zahlreicher, als im weiteren Verlaufe und im Abfall.

Ferner fand im Fieberabfall eine Vermehrung der Lymphocyten „auf Kosten“ der polynucleären Neutrophilen statt.

In den drei ersten Tagen nach der Entfieberung wächst die Zahl der grossen Mononucleären und der Lymphocyten noch weiter, dann nehmen sie wieder langsam ab, allmählich nähern sich wieder die Verhältnisse den normalen und schliesslich wird der Kranke mit ganz normalen Procentzahlen der Weissen entlassen, es ist auch die Zahl der Uebergangszellen und grossen Mononucleären mit 9·2 Procent wieder innerhalb der als normal geltenden Grenzen.

Da der Kranke 9 Tage vor der Aufnahme am 2. October das letzte Chinin bekommen hatte, sind die ersten fünf Beobachtungen vollständig unbeeinflusst von diesem Medicament. Erst nach der fünften Beobachtung erhielt er die erste Dosis.

Irgend eine sichere Veränderung der Leukocytenzahl oder ihrer Procentverhältnisse durch das Chinin war übrigens auch später nicht zu bemerken.

Auf die beiden ersten Dosen Chinin zu je 1·0 grm war das Fieber und die Ringformen der Parasiten verschwunden. Die Halbmonde dagegen waren in ihrer Zahl im kreisenden Blute durch das Chinin unbeeinflusst. Ihre stetige Zunahme, die schon früher begonnen hatte, setzte sich fort; es wurden 6500 im Cubikmillimeter vor dem 1. grm Chinin gezählt, 7000 nach 2 grm, 8000 nach dem 3. grm. Erst dann nahm ihre Zahl langsam ab, zum Schluss waren sie vollständig verschwunden.

Der Kranke zeigte weder nach der Anamnese, noch während seines Spitalaufenthaltes irgend welche Complicationen durch andere Krankheiten.

Die Milzanschwellung war gering.

12. K., 31 Jahre alt, erkrankte am 27. August v. J. nach dem Verlassen von New-Orleans zum ersten Male an Fieber.

19. September 12 Uhr Mittags Temp. 36·4°, Tags vorher, 4 Uhr p. m. Fieberhöhe mit 38·6°.

Rothe	2820000	Weisse : Rothe . .	1 : 705
Weisse	4100	Hämoglobin . . .	50

Färbeindex . . . . . . 0·89.

Zahlreiche kleine und mittlere Ringe, Halbmonde.

Polynucl. neutroph.	60·7	Procent
Uebergangsformen und grosse mononucl. Leukocyten . . .	21·4	„
Lymphocyten	17·9	„

Eosinophile in 2 Präparaten keine.

Der Kranke bekommt Chinin, reagirt aber sehr wenig darauf. Drei Anfälle am 18., 20. und 22. zeigen tertianen Typus.

20. September 2 Uhr p. m. Temp. 39.2° (um 12 Uhr m.) Fieberabfall (Höhe war um 10 Uhr mit 39·8° erreicht).

Weisse 3700.

Blutpräparat: mittlere Ringe, Halbmonde.

Polynucl. neutroph.	56·2	Procent
Uebergangsformen und grosse mononucl. Leukocyten . . .	24·3	„
Lymphocyten	19·0	„
Eosinophile	0·5	„

21. September 4 Uhr p. m. Temp. 36·9°, Beginn des Fieberanstieges.

Weisse 5800.

Präparat: grosse Ringe.

Polynucl. neutroph.	54·0	Procent
Uebergangsformen und grosse mononucl. Leukocyten . . .	24·1	„
Lymphocyten	19·4	„
Eosinophile	1·9	„

1. October 10 Uhr a. m. Temp. 37°, in der Nacht vorher Fieber bis 37·8°, unmittelbar nach der Untersuchung neuerlicher Anstieg bis 39·4°. (Auf Chinin waren die Anfälle verschwunden, seit gestern abermals Fieber.)

Weisse 4400.

9500 mittlere und grosse Ringe im Cubikmillimeter, im Trockenpräparat ausgezählt.

Polynucl. neutroph.	44·7	Procent	
Uebergangsformen	2·2	"	19·1 Proc.
Grosse mononucl. Leukocyten	16·9	"	
Lymphocyten	35·9	"	
Eosinophile	0·3	"	

2. October 10 Uhr a. m. Temp. 36·2°. Abfall des Fiebers (vor 12 Stunden Fieberhöhe — 39·4° — vor diesem Anfall war kein Chinin gegeben).

Weisse 4100.

Viele mittlere und grosse Ringe.

Polynucl. neutroph.	49·6	Procent	
Uebergangsformen	3·2	"	16·8 Proc.
Grosse mononucl. Leukocyten	13.6	"	
Lymphocyten	32·0	"	
Eosinophile	1·6	"	

1. November 4 Uhr p. m. Temp. 36·2° (am Vormittag), Reconvalescent, ausser Bett, seit 14 Tagen fieberfrei, vor 10 Tagen wurden zum letzten Male Ringformen gesehen.

Rothe	4477000	Hämoglobin	75
Weisse	10200	Färbeindex	0·83
Weisse : Rothe	1:439	Ein Halbmond.	

Polynucl. neutroph.	54·0	Procent	
Uebergangsformen	0·3	"	12·6 Proc.
Grosse mononucl. Leukocyten	12·3	"	
Lymphocyten	32·0	"	
Eosinophile	1·4	"	

Schwere Erkrankung, auf Chinin wenig Reaction. Es besteht stets eine auffallende Vermehrung der grossen mononucleären Zellen, die Zahl der Lymphocyten, Anfangs etwas unter der Norm, wächst im Verlaufe bedeutend auf Kosten der Polynuclearen. Die Gesammtleukocytenzahl ist während der Erkrankung gering, am kleinsten einmal mitten im Fieber: 3700.

Bei der letzten Untersuchung ist der Kranke nahezu geheilt (ausser einem Halbmond negativer Befund), die Leukocytenzahl ist ziemlich hoch, die grossen mononucleären sind so niedrig an der Zahl wie noch nie zuvor, 12·6 Procent, es besteht bloss noch eine Zunahme der Lymphocyten auf Kosten der Polynuclearen.

18. St., 20 Jahre alt, hatte sich vor 4 Wochen zum ersten Male mit Malaria inficirt. Aufnahme am 15. October. Bekam bisher 5 Pillen Chinin.

17. October 11 Uhr a. m. Temp. 39·8°. Fieberhöhe.
Weisse 5400.
Kleine Tropicaringe, Polychromatophilie.

Polynucl. neutroph.	68·0	Procent	
Uebergangsformen	1·0	„	9·7 Proc.
Grosse mononucl. Leukocyten .	8·7	„	
Lymphocyten	21·6	„	
Eosinophile	0·7	„	

18. October 10 Uhr a. m. fieberfrei, vor 2 Stunden fiel die Temperatur ab (Fieberabfall).
Weisse 4900.
Zahlreiche grosse Ringe.

Polynucl. neutroph.	50·0	Procent	
Uebergangsformen	1·5	„	15 Proc.
Grosse mononucl. Leukocyten .	13·5	„	
Lymphocyten	34·5	„	
Eosinophile	0·5	„	

14. November 5 Uhr p. m. fieberfrei, ausser Bett. Seit 13 Tagen kein Anfall (Reconvalescenz).
Weisse 7200.
Keine Parasiten mehr im Blute nachweisbar.

Polynucl. neutroph.	61·4	Procent	
Uebergangsformen	1·7	„	4·4 Proc.
Grosse mononucl. Leukocyten .	2·7	„	
Lymphocyten	33·1	„	
Eosinophile	1·1	„	

Während der Fieberhöhe eine geringe procentuelle Vermehrung der polynucleären Neutrophilen auf Kosten der Lymphocyten, im Abfall eine deutliche Vermehrung der grossen mononucleären Zellen. Bei der Heilung stellen sich wieder ganz normale Verhältnisse her. Während des Fiebers keine Verminderung der Gesammtleukocytenzahl.

14. K., 28 Jahre alt, bekam im August und September in Westafrika zum ersten Male Fieber, am 12. October wieder ein Anfall, damals bekam er Chinin, seither nicht mehr.

18. October 5 Uhr p. m. Temp. 37·2°, fieberfrei.
Weisse 7500.
Zahl der Halbmonde im Cubikmillimeter 6400. Keine Ringe.

Polynucl. u. mononucl. neutroph. (davon 1·2 Proc. mononucl. und 37·2 „ polynucl.	38·4	Procent	
Uebergangsformen	1·6	„	13·2 Proc.
Grosse mononucl. Leukocyten .	11·6	„	
Lymphocyten	47·2	„	
Eosinophile	1·2	„	

21. October $10^1/_2$ Uhr a. m. Temp. $36 \cdot 8^0$, fieberfrei.
Weisse 5500.

Halbmonde 3700 im Cubikmillimeter. Im frischen Präparat ein geisselnder Mikrogametocyt.

Polynucl. neutroph.	48·5	Procent	
Uebergangsformen	1·5	„	20 Proc.
Grosse mononucl. Leukocyten .	18·5	„	
Lymphocyten	30·0	„	
Eosinophile	1·5	„	

Später kam es zu ausgesprochenen Fieberanfällen.

Vermehrung der einkernigen Zellen auf Kosten der mehrkernigen, und zwar sowohl der Lymphocyten als auch der grossen einkernigen Leukocyten, letztere bis zu 20 Procent.

15. B., 16 Jahre alt, hat noch kein Chinin bekommen.

7. December $2^1/_2$ Uhr p. m. Temp. $38 \cdot 2^0$. (Um 12 Uhr Temp. 38^0.) Fieberanstieg, der Kranke hat noch kein Gefühl des Unwohlseins.
Weisse 10400.

Polynucl. neutroph.	60·7	Procent	
Uebergangsformen	1·6	„	9·3 Proc.
Grosse mononucl. Leukocyten .	7·7	„	
Lymphocyten	28·0	„	
Eosinophile	2·0	„	

$3^1/_2$ Stunden später 6 Uhr p. m. Temp. $38 \cdot 8^0$ Fieberhöhe.
Weisse 10000.

Polynucl. neutroph.	64·2	Procent	
Uebergangsformen	0·9	„	12 Proc.
Grosse mononucl. Leukocyten .	11·1	„	
Lymphocyten	23·4	„	
Eosinophile	0·4	„	

17. December 11 Uhr a. m. Temp. $36 \cdot 7^0$ (um 10 Uhr a. m.).
Abfall eines Fiebers, das Nachts mit 38^0 seinen Höhepunkt erreicht hatte. (Der Kranke hat nun schon wiederholt Chinin bekommen.)
Weisse 16000.

Der Kranke hat stets auffallend hohe Gesammtleukocytenzahlen. Bei ihm ist Lues hereditaria nachgewiesen, er macht während der Beobachtung eine Schmierkur durch. Auf diese beiden Umstände ist jedoch nach den Untersuchungen von Löwenbach und Oppenheimer[1] die Leukocytenvermehrung nicht zu beziehen.

Die beiden Blutuntersuchungen zu Beginn und am Höhepunkt des Fiebers geben keinen Unterschied der Gesammtleukocytenzahl, ausser einer Erhöhung des Werthes für die grossen mononucleären Zellen normale Procentverhältnisse der Leukocyten.

[1] *Archiv für klin. Medicin.* 1901. S. 445.

16. L., 26 Jahre alt, leidet seit Ende Juli d. J. an Malaria, hat nach der Spitalsaufnahme am 11. September kein Fieber mehr, im Blute werden keine Ringe, sondern bloss Halbmonde gefunden.

13. September $3^1/_2$ Uhr p. m. Temp. 37°.

Rothe . . .	4744000	Weisse : Rothe . .	1:577
Weisse	8200	Hämoglobin . . .	68
	Färbeindex	0·72	

14. September 11 Uhr a. m. Temp. 37·4°, afebril.
Weisse 7400.

17. September afebril.
Mehrere Halbmonde.

Polynucl. neutroph.	70·4	Procent
Uebergangsformen und grosse mononucl. Leukocyten	18·8	„
Lymphocyten	8·0	„
Eosinophile	2·8	„

Am 14. und 15. hatte er je 1·0 Chinin bekommen.

Die Zahl der grossen mononucleären Zellen ist bei dem Kranken, der die Anfälle schon hinter sich hat, deutlich vermehrt; die geringe Menge der Lymphocyten ist auffallend.

Die Gesammtleukocytenzahlen zeigen normale Werthe.

17. Br., 20 Jahre.

4. December $10^1/_2$ Uhr a. m. Temp. 36·6°. Gestern Fieberanfall bis 38·6°, Temperatur ging über Nacht langsam herunter. Fieberabfall.
Weisse 3700.

Viele mittelgrosse und grosse Tropenringe, einige Halbmonde; sehr bedeutende Grössenunterschiede der Rothen, starke Polychromatophilie und basophile Körnung.

Polynucl. neutroph.	52·0	Procent	
Uebergangsformen	0·7	„	15·4 Proc.
Grosse mononucl. Leukocyten . .	14·7	„	
Lymphocyten	31·6	„	
Eosinophile	1·0	„	

Im Fieberabfall Vermehrung der grossen einkernigen Zellen (15·4 Proc.!) und der Lymphocyten auf Kosten der mehrkernigen bei niedriger Gesammtleukocytenzahl.

18. H., 41 Jahre alt, Ende August in Westindien mit Malaria inficirt.

19. October 11 Uhr a. m. Temp. 36·8°. Vor 4 Tagen Fieberanfall bis 38·2°, im Blute Halbmonde und Ringe. Noch kein Chinin bekommen, afebril.
Weisse 7400.
Halbmonde 900.

Polynucl. neutroph.	56·1	Procent	
Uebergangsformen	1.9	„	14·9 Proc.
Grosse mononucl. Leukocyten . .	13·0	„	
Lymphocyten	27·1	„	
Eosinophile	1·9	„	

Vermehrung der grossen, mononucleären Leukocyten.

19. B., 38 Jahre.

16. December $3^1/_2$ Uhr p. m. Temp. 36·4°. **Abfall des Fiebers**, welches mit geringen Remissionen durch 3 Tage gedauert hatte (stets Temp. über 38°, Maximum vorgestern 40°). Bekam 2 Mal je 1·0 grm Chinin.

Weisse 4600.

20. D., 35 Jahre alt, leidet seit Juli an Fieber. Milztumor deutlich tastbar. Seit 10. September im Spital, Fieber und Parasiten verschwanden auf die ersten Chinindosen, trotz fortgesetzter Chiningaben traten aber am 27. und 28. nochmals Fieberanfälle auf.

29. September 12 Uhr Mittag. Temp. 37·2°. **Fieberabfall** (in der Nacht Maximum).

Grosse Ringe, basophile Körnung und Polychromatophilie.

Polynucl. neutroph.	55·3 Procent
Uebergangsformen und grosse mononucl. Leukocyten	26·4 „
Lymphocyten	18·1 „
Eosinophile	keine in 2 Präparaten.

30. September 12 Uhr Mittag. Temp. 36·6°, **afebril.**

Weisse 6000.

Polynucl. neutroph.	62·4 Procent
Uebergangsformen und grosse mononucl. Leukocyten	20·4 „
Lymphocyten	16·1 „
Eosinophile	1·1 „

Deutliche Vermehrung der grossen, mononucleären Zellen, besonders unmittelbar nach dem Anfall.

21. B., 34 Jahre alt, seit Mitte August Fieberanfälle. Grosser Milztumor.

30. September 10 Uhr a. m. Temp. 37·1°. **Fieberabfall**, in der vorhergehenden Nacht Höhepunkt.

Weisse 5600.

Grosse Ringe.

Polynucl. neutroph.	48·6 Procent
Uebergangsformen und grosse mononucl. Leukocyten	20·4 „
Lymphocyten	30·3 „
Eosinophile	0·7 „

Vermehrung der einkernigen Elemente, besonders der grossen (über 20 Procent!) „auf Kosten“ der mehrkernigen, im Abfalle des Fiebers.

22. Ey., 28 Jahre alt, seit Juli Malariaanfälle. Milz 3 Finger breit unter dem Rippenbogen.

15. September 11 bis 12 Uhr a. m. Temp. 36·5°. Vor 3 Tagen Fieberanfall, gestern und heute Chinin.

Rothe	3394000	Weisse : Rothe . . .	1:408
Weisse	8300	Hämoglobin . . .	60

Färbeindex . . . . . . 0·88

23. Schu., 38 Jahre alt, seit 3 Wochen fieberkrank. Deutliche Milzschwellung.

28. September 12 Uhr Mittags. Temp. 35·8°. Fieberabfall. Noch kein Chinin.

Weisse 6200.

Grosse Ringe.

24. Ev., 59 Jahre alt, war viel in den Tropen und hatte schon vor 15 Jahren Malaria, seit 10 Wochen neuerdings Fieber.

11. September 1 Uhr p. m. Temp. 36.6°. 2 Tage vorher Fieber bis 38·6°, darauf 2 Mal Chinin.

Rothe	2456000	Weisse : Rothe . . .	1:533
Weisse	4600	Hämoglobin . . .	45
	Färbeindex	0·89	

Mehrere Halbmonde, Polychromatophilie und basophile Körnung. Ziemlich niedrige Gesammtleukocytenzahl, hochgradige Anämie, Färbeindex etwas höher, als einem anämisch-chloratischen Blutbefund entsprechen würde.

Mässiger Milztumor.

25. Schü., 37 Jahre alt, hatte vor 5 Jahren Fieber, und jetzt wieder durch längere Zeit, sehr blutarm, mässige Milzschwellung.

3. October 2 Uhr p. m. fieberfrei, (Abfall).

Rothe	3034000	Weisse : Rothe . . .	1:552
Weisse	5500	Hämoglobin	32
	Färbeindex	0·52	

Grosse Ringe.

Polynucl. neutroph.	45·7	Procent	
Uebergangsformen	0·9	„	8·1 Proc.
Grosse mononucl. Leukocyten . .	7·2	„	
Lymphocyten	44·4	„	
Eosinophile	1.8	„	

Vermehrung der Lymphocyten, keine deutliche Vermehrung der grossen mononucleären Zellen. (Verhältnissmässig ausserordentlich niedriger Hämoglobinwerth und sehr geringer Färbeindex.)

26. H., 18 Jahre alt, frische Malaria, geschwellte Gaumen- und Rachentonsillen.

Weisse 13500.

					im cmm
Polynucl. neutroph.	38·6	Procent		d. i.	5211
Uebergangsformen	2·8	„	7·6 Proc.	d. i.	1026
Grosse mononucl. Leukocyten .	4.8	„			
Lymphocyten	53·8	„		d. i.	7263
Eosinophile	keine in 2 Präparaten.				

Die hohe Gesammtleukocytenzahl beruht ausschliesslich auf der Vermehrung der Lymphocyten, die absolute Zahl der polynucleären Leukocyten überschreitet nicht die normale Grenze. Procentuell erscheint dementsprechend das normale Verhältniss zwischen mehr- und einkernigen Zellen

umgekehrt. Die Lymphocytose ist wohl mit der Vermehrung des lymphatischen Gewebes beim Kranken in Zusammenhang zu bringen. Die absolute Vermehrung der grossen mononucleären Zellen dagegen kann durch die vorhandene Malaria erklärt werden. Diese Verhältnisse sind aber in diesem Falle, namentlich wenn man bloss die Procente ermittelt, durch die Lymphocytose verschleiert.

27. M.-B., 18 Jahre alt, Beri-Beri-Kranker, Chinese; am 30. und 31. October leichte Fieber bis 38°, am 2. November wurden grosse Tropenringe gefunden. Vom 25. bis 28. November ebenfalls Fieber bis 38·2°. Keine Parasiten, sondern nur basophile Körnung und Polychromatophilie. Vom 4. bis 6. November ebenfalls Fieberanfälle, täglich bis 38·8° und 39·2°.

Basophile Körnung und Polychromatophilie. Der Kranke leidet an Ankylostomum.

19. November Vormittags fieberfrei. Nach dem gefärbten Trockenpräparat keine wesentliche Vermehrung oder Verminderung der Gesammtleukocytenzahl.

Polynucl. neutroph.	62·0	Procent	
Uebergangsformen	2·0	„	7·5 Proc.
Grosse mononucl. Leukocyten	5·5	„	
Lymphocyten	27·5	„	
Eosinophile	3·0	„	

Trotzdem die Blutuntersuchung in der Zeit zwischen Fieberanfällen vorgenommen wurde, die Malaria also noch manifest war, fand sich keine deutliche procentuelle Vermehrung der grossen mononucleären Zellen.

28. Ch.-W., 19 Jahre alt, Beri-Beri-Kranker, Chinese (schweren Fall mit starker Herzdilatation).

12. und 14. October Fiebertemperaturen, im Blute Tropenringe, basophile Körnung und Polychromatophilie. Wiederholte Chiningaben.

18. October 10 Uhr a. m. fieberfrei (vor 4 Tagen Fieberanfall).

Weisse 16300.

Sehr bedeutende Grössenunterschiede der Rothen, einige kernhaltige Rothe, deutliche Polychromatophilie.

					im cmm
Polynucl. neutroph.	83·5	Procent		d. i.	13·611
Uebergangsformen	0·4	„	4·7 Proc.	d. i.	766
Grosse mononucl. Leukocyten	4·3	„			
Lymphocyten und zwar 1·4 Proc. grosse und 9·5 Proc. kleine.	10·9	„		d. i.	1777
Eosinophile	0·9	„		d. i.	146

Durch eine polynucleäre Leukocytose sind die Verhältnisse der einzelnen Leukocyten etwas verdeckt. Procentuell erscheinen die grossen mononucleären Zellen in geringer Menge vorhanden, der absolute Werth von 766 ist jedoch entschieden ein hoher. Dagegen sind die Lymphocyten zu Gunsten der polynucleären Neutrophilen sowohl procentuell, als auch absolut vermindert.

Alte Malaria, Milztumor.

29. Z., 33 Jahre alt, war viele Jahre in Malariagegenden in West- und Ost-Afrika. Milztumor.

5. December 11 Uhr a. m. Temperatur 36·8°, fieberfrei.

Rothe	6546000	Weisse : Rothe . .	1 : 1023
Weisse	6400	Hämoglobin . . .	91
Färbeindex	0·70		

Polychromatophilie, keine Parasiten.

Polynucl. neutroph.	65.3	Procent	
Uebergangsformen	3·0	"	11·7 Proc.
Grosse mononucl. Leukocyten . .	8·7	"	
Lymphocyten	22·3	"	
Eosinophile	0·7	"	

Der Kranke hat als Zeichen latenter Malaria neben einem grossen Milztumor, Polychromatophilie der rothen Blutkörperchen und eine relativ schlechte Färbung derselben (einer so hohen Zahl der Rothen von $6^1/_2$ Millionen müsste ein Hämoglobingehalt von über 100 entsprechen). Die hohe Verhältnisszahl der grossen Mononucleären (11·7 Procent) ist etwas erhöht. Während einer zweiwöchentlichen Beobachtungszeit im Spital trat kein Anfall auf.

30. P., 31 Jahre alt, war 5 Jahre in Afrika, hatte wiederholt Malaria und Schwarzwasserfieber. Sehr grosser Milztumor bis zum Nabel.

2. October 5 Uhr p. m. Temp. 36·6°.

Rothe	3180000	Weisse : Rothe . . .	1 : 859
Weisse	3700	Hämoglobin . . .	62
Färbeindex	0·97		

Gefärbtes Trockenpräparat: Polychromatophilie und basophile Körnung, keine Parasiten.

Polynucl. neutroph.	51·7	Procent	
Uebergangsformen	1·8	"	12.3 Proc.
Grosse mononucl. Leukocyten . .	10·5	"	
Lymphocyten	34·2	"	
Eosinophile	1·8	"	

Am 16. October wurden dem Kranken 18 Bandwürmer (Taenia saginata) abgetrieben.

Es wurde der Versuch gemacht, den Patienten wieder langsam an Chinin zu gewöhnen, es trat jedoch am 21. October schon auf 0·2 ^{grm} Chinin Eiweiss im Urin auf, auf Wunsch des Kranken wurde der Versuch aufgegeben.

27. October $11^1/_2$ Uhr a. m. Temp. 37·4°.

Rothe	2220000	Weisse : Rothe . . .	1 : 584
Weisse	3800	Hämoglobin . . .	45
Färbeindex	1		

Bedeutende Grössenunterschiede der Rothen, etwas Poikilocytose, deutliche Polychromatophilie, basophile Körnung. In zwei Präparaten wurden bei vollständiger Durchsicht acht kernhaltige Rothe gezählt, darunter ein Megaloblast. Aus dem Verhältniss zu den ausgezählten Weissen ergiebt sich eine absolute Zahl von 60 kernhaltigen Rothen im Cubikmillimeter.

Polynucl. neutroph.	55·1	Procent	
Uebergangsformen	1·5	"	8·1 Proc.
Grosse mononucl. Leukocyten	6·6	"	
Lymphocyten	35.8	"	
und zwar 2·7 Proc. grosse und 33·1 " kleine.			
Eosinophile	1·0	"	

Bekommt seit 1. November Lienaden (Knoll) in Tabletten.

15. November.

Hämoglobin 56.

Ein kernhaltiges Rothes in vier Präparaten.

27. November $10^3/_4$ Uhr a. m. Temp. 37.2°. Der Kranke hat sich wesentlich gebessert, kann das Bett verlassen, Milztumor ist etwas zurückgegangen.

Rothe	4000000	Weisse : Rothe	1:851
Weisse	4700	Hämoglobin	62
Färbeindex	0·77		

Kein kernhaltiges Rothes nach Durchsicht von sechs Präparaten, Polychromatophilie.

Polynucl. neutroph.	66·3	Procent	
Uebergangsformen	1·7	"	9·0 Proc.
Grosse mononucl. Leukocyten	7·3	"	
Lymphocyten	23·3	"	
Eosinophile	1·4	"	

Nach wiederholten schweren Malariaanfällen, zum Schlusse mit Schwarzwasserfieber, und in Folge von Helminthiasis war es zu einer schweren Anämie und einem kolossalen Milztumor gekommen.

Die Zahl der Rothen und der Hämoglobingehalt waren beträchtlich gesunken, nach der Abtreibungskur fielen sie beide noch weiter bis auf die Hälfte der normalen Werthe. Der dabei hohe Färbeindex, die deutlichen Grössen- und Formunterschiede, das Auftreten von Megaloblasten konnten Anzeichen einer beginnenden perniciösen Anämie sein.

Später erholte sich der Kranke jedoch wieder, der Blutbefund wurde ein einfach anämisch-chlorotischer.

Die Gesammtleukocytenzahlen bleiben immer auf geringen normalen Werthen stehen. Anfangs war die Zahl der mehrkernigen Zellen procentuell herabgesetzt, die der einkernigen vermehrt, die Verhältnisszahl der grossen mononucleären Zellen überstieg Anfangs 10 Procent. Zum Schlusse wurden die Verhältnisszahlen vollständig normal.

Schwarzwasserfieber.

31. Bü.., 26 Jahre alt, hatte wiederholt Malaria und auch Schwarzwasserfieber, jetzt keine Anfälle, soll an Chinin gewöhnt werden.

1. October $3^1/_2$ Uhr p. m., fieberfrei.

Rothe	3938000	Weisse : Rothe	1:563
Weisse	7000	Hämoglobin	68

Färbeindex 0·86. Keine Parasiten.

Polynucl. neutroph.	61·0	Procent	
Uebergangsformen	3·3	„	14·6 Proc.
Grosse mononucl. Leukocyten .	11·3	„	
Lymphocyten	23·8	„	
Eosinophile	0·6	„	

15. October 5 Uhr p. m. fieberfrei, hatte gestern einen Schwarzwasseranfall (Temp. 39·8°), Blut im Urin, Icterus.

Weisse 13000.

Polynucl. neutroph.	66·3	Procent	
Uebergangsformen	0·8	„	12·7 Proc.
Grosse mononucl. Leukocyten .	11·9	„	
Lymphocyten	15·1	„	
und zwar 1·2 Proc. grosse			
und 13·9 „ kleine			
Eosinophile	5·9	„	

22. October 0·5 $^{\rm grm}$ Chinin gut vertragen.

30. October 11 Uhr a. m. fieberfrei, ausser Bett (Tag vor einer neuerlichen Chiningabe).

Rothe 6000000.

Hämoglobin 88.

Gefärbtes Trockenpräparat: keine Leukocytose.

Polynucl. neutroph.	62·3	Procent	
Uebergangsformen	1·3	„	9·6 Proc.
Grosse mononucl. Leukocyten .	8·3	„	
Lymphocyten	27·4	„	
Eosinophile	0·7	„	

31. October 1·0 $^{\rm grm}$ Chinin.

2. November $10^1/_2$ Uhr a. m. fieberfrei, hatte Tags vorher 1·0 $^{\rm grm}$ Chinin bekommen und gut vertragen.

Rothe 5660000.

Weisse 7700.

Weisse : Rothe 1 : 735.

Polynucl. neutroph.	77·6	Procent	
Uebergangsformen	0·6	„	7·3 Proc.
Grosse mononucl. Leukocyten .	6·7	„	
Lymphocyten	12·7	„	
Eosinophile	2·4	„	

Der bei der Aufnahme erhobene Blutbefund zeigt mit 14·6 Procent eine deutliche Erhöhung der grossen mononucleären Zellen. Ferner wurde das Blut unmittelbar nach einem Schwarzwasseranfall, der 1·0 $^{\rm grm}$ Chin. ausgelöst hatte, untersucht, dann vor und nach einer neuerlichen Chiningabe von ebenfalls 1·0 $^{\rm grm}$ Chin., die der Kranke nun ohne Anfall vertrug, nachdem er inzwischen an Chinin gewöhnt worden war. Beide Blutbefunde haben das Gemeinsame, dass die einkernigen Zellen, namentlich die Lymphocyten vermindert, die Polynucleären vermehrt sind; auffallend ist nach dem Schwarzwasseranfall die Vermehrung der Eosinophilen.

Anfangs zeigte der Kranke einen chlorat. anäm. Blutbefund, 4 Millionen Rothe und einen Färbeindex von 0·86. Im Verlaufe erholte er sich rasch und hatte bei wiederholt vorgenommenen Zählungen nach einem Monate 6 Millionen Rothe. Bemerkenswerth ist eine Abnahme der Rothen um 340000 am Tage nach der Chinindosis von 1·0 ^{grm}, die von dem Kranken anscheinend vollkommen gut vertragen wurde. Die Differenz ist doch zu bedeutend, als dass sie durch zufällige Schwankungen oder durch Fehlerquellen erklärt werden können (um so mehr, als beide Male je zwei gut übereinstimmende, hinter einander vorgenommmene Untersuchungen vorliegen). Vielmehr wird man in diesen annehmen, dass durch das Chinin doch eine Anzahl weniger resistenter Blutkörperchen zu Grunde gegangen sei.

82. R., 27 Jahre alt, war lange Zeit in Fiebergegenden, hatte wiederholt Fieberanfälle, zuletzt Schwarzwasserfieber. Grosser Milztumor.

29. October $10^1/_2$ Uhr fieberfrei.

Rothe	3184000	Hämoglobin . . .	52
Weisse	7400	Weisse: Rothe . . .	1:430
	Färbeindex	0·82.	

Basophile Körnung und Polychromatophilie, vereinzelte Halbmonde.

Polynucl. neutroph.	44·8	Procent	
Uebergangsformen	1·3	„	} 11·5 Proc.
Grosse mononucl. Leukocyten .	10·2	„	
Lymphocyten	41·5	„	
Eosinophile	2·2	„	

In den Blutpräparaten aus den folgenden Tagen wurden mehrmals Tropenringe gesehen. Die Temperaturcurve zeigte leichte Fieberbewegungen. Methylenblau hatte keinen deutlichen Erfolg.

13. November $2^1/_2$ Uhr p. m. Temp. 37·4°. Schwarzwasseranfall auf 1·0 ^{grm} Chinin. Urin bereits blutig gefärbt. Schmerzen und Krämpfe im Unterleib. Kältegefühl und Frösteln.
Weisse 10800.

Polynucl. neutroph.	76·5	Procent	
Uebergangsformen	—	„	} 2·8 Proc.
Grosse mononucl. Leukocyten .	2·8	„	
Lymphocyten	20·5	„	
Eosinophile	0·2	„	

14. November $4^1/_2$ Uhr p. m. fieberfrei. (Das Fieber war gestern bis 39° gestiegen.)
Tag nach dem Schwarzwasseranfall.
Weisse 9200.

Polynucl. neutroph.	51·4	Procent	
Uebergangsformen	2·7	„	} 10·2 Proc.
Grosse mononucl. Leukocyten .	7·5	„	
Lymphocyten	36·8	„	
Eosinophile	1·6	„	

27. November 11 Uhr a. m. Temp. 36·8°.
Weisse 6400.

Polynucl. neutroph.	50·3	Procent	
Uebergangsformen	2·4	„	12·4 Proc.
Grosse mononucl. Leukocyten .	10·0	„	
Lymphocyten	36·6	„	
Eosinophile	0·7	„	

Im Schwarzwasserfieberanfall fand sich bei einer ziemlich hohen Gesammtleukocytenzahl eine deutliche procentuelle Vermehrung der polynucleären Neutrophilen auf Kosten der einkernigen Zellen, namentlich ist die Zahl der grossen Mononucleären gegen früher stark gesunken. Dieser Befund stimmt mit dem im Schüttelfrost bei Tertiana und Quartana mehrmals erhobenen überein.

Am Tage nach dem Anfall haben sich Verhältnisse hergestellt, wie sie schon vor dem Anfall bestanden und auch später noch gefunden werden konnten: bei mittelgrosser Gesammtleukocytenzahl Verminderung der mehrkernigen und Vermehrung der einkernigen Elemente. Die Zahl der grossen mononucleären Zellen beträgt dabei über 10 Procent.

III. Uebersicht über die Litteratur.

Die Beobachtungen über das Verhalten der Leukocyten bei Malaria reichen bis in die 50er Jahre zurück.

F. de Pury[1] kommt nach Blutkörperchenzählungen an 14 Fällen von Wechselfieber (8 Tertiana und 6 Quotidiana) zu dem Ergebniss, dass während des Fieberparoxysmus eine Abnahme der farblosen Blutzellen gefunden wird, nach Heilung der Krankheit, aber bei noch vorhandener Milzvergrösserung, jedoch wieder normale Verhältnisse der farblosen Blutkörperchen vorhanden sind.

Fuhrmann[2] fand die Zahl der weissen Blutkörperchen im Malariaanfall vermehrt, in einem Falle soll sie die der rothen überstiegen haben.

Kelsch[3] findet im Anfange des Anfalles, zur Zeit des Schüttelfrostes, keine Verminderung, sondern eher eine leichte Vermehrung der Leukocyten (augmentation légère mais instantanée), während des Anfalles eine rasche Abnahme der Leukocytenzahl und in der fieberlosen Zeit wieder eine langsame Zunahme zu normalen Verhältnissen.

[1] Virchow's *Archiv*. 1855. Bd. VIII. S. 299.

[2] *Deutsche militär-ärztl. Zeitschrift*. 1874. Nr. 12.

[3] A. Kelsch, Nouvelle contribution à l'anat. patholog. des malad. palustr. endémiques. (Observ. sur les variat. numériques des globules blancs etc.) *Archives de Physiol*. 1876. p. 490.

Die vorübergehende, geringe Leukocytose ist an vier Fällen beobachtet. Einer davon ist der folgende:

17. Beobachtung[1]:	Morgens	Temp. 37°	3916 Weisse
	$4^h15'$ p. m. Schüttelfrost	„ 39·9°	8146 „
	$5^h15'$ p. m. Hitzestadium	„ 40.3°	3446 „
	$6^h10'$ p. m. „	„ 40·3°	2506 „
	Tags darauf Entfieberung		3594 „

Bei Malaria-Kachexie findet Kelsch die Zahl der Weissen vermindert. Durch Elektrisirung der Milz (Strom durch 10 Minuten) trat in $^4/_5$ der Fälle eine deutliche Vermehrung der Weissen ein. Bei „perniciösen Fiebern" beobachtete er jedoch immer eine Vermehrung der weissen Blutkörperchen.

Vincent[2] machte, um die Leukocytose während des Schüttelfrostes festzustellen, Zählungen in Zwischenräumen von 5 oder 10 Minuten. In acht Fällen von „Quotidiana" beobachtete er zwei Male eine geringe Leukocytose von etwas über 10000 Weissen, ein Mal von 6860, in den übrigen fünf Fällen ist die Leukocytose im Schüttelfrost kaum angedeutet.

Die beiden typischen Fälle sind:

	1. Fall	2. Fall
vor dem Anfall	3800 Weisse	3800 Weisse
Schüttelfrost	10600 „	10800 „
Hitzestadium	2900 „	2300 „
nächster Tag	3400 „	—

Bei unregelmässigen Fiebern findet Vincent diese Verhältnisse undeutlicher, zwei Fälle von Quartana zeigen deutliche Leukocytose.

Vincent stellt aus diesen Resultaten als Regel auf, dass die Leukocytenzahl im Schüttelfrost parallel zur Fiebercurve ansteigt. Dann geht sie herab, oft ganz beträchtlich, entweder schon im Hitzestadium, oder im Abfall, oder am nächsten Tage. Die Vermehrung der Leukocyten ist sehr rasch vorübergehend: in 25 Minuten von 5000 auf 10500 und zurück auf 3700.

In Bezug auf die Verhältnisse der einzelnen Leukocytenarten zu einander macht Vincent folgende Angaben: Im Anfange des Anfalls sind hauptsächlich die Lymphocyten vermehrt, daneben die Eosinophilen und die „grandes cellules uninucléaires". Auf der Höhe des Fiebers sind die letzteren verschwunden, sie versammeln sich nach der Annahme von Vincent in der Milz, um dort als Phagocyten den Kampf gegen die Plasmodien zu führen. Er nennt diese Zellen (die offenbar den grossen

[1] A. a. O. S. 506.
[2] Vincent, *Annales de l'Institut Pasteur*. 1897.

mononucleären Leukocyten im Sinne Ehrlich's entsprechen) „Makrophages“. Im Ganzen wird aber den Angaben Vincent's über die Procentverhältnisse der einzelnen Leukocytenformen zu einander nur ein bedingter Werth beizumessen sein, da er nur 102, 75, 65, ja sogar nur 33 Zellen abgezählt hat (s. o. über die Methoden).

An Präparaten, die mehrere Tage in der feuchten Kammer aufbewahrt wurden, studirte Vincent die Phagocytose und fand dabei hauptsächlich die grossen mononucleären Zellen betheiligt. Im frischen Blute konnte er sehr selten eingeschlossene Plasmodien sehen.

Boekmann[1] fand ein Steigen der Zahl der Weissen mit der „Exacerbation“ der Malariaanfälle auf 14000, bezw. 13000, ein Herabsinken mit der Remission auf 4000, in der Reconvalescenz 6—8000. Aus den beigegebenen Curven der Fiebertemperaturen und Leukocytenzahlen sieht man, dass die hohen Leukocytenwerthe ungefähr der Zeit der Schüttelfröste entsprechen.

Auf die allgemeinen Schlüsse, die Boekmann aus seinen Beobachtungen über Malaria und andere Infectionskrankheiten macht, soll hier nicht eingegangen werden.[2]

Halla[3] findet in einem Falle von Tertiana die Zahl der weissen Blutkörperchen während des Fiebers niedriger als in den fieberfreien Zeiten.

Dolega[4] findet die Zahl der Leukocyten bei Malaria etwas vermehrt, ferner eine procentuelle Vermehrung der eosinophilen Zellen, sowie der grossen Mononucleären. In den Leibern der Leukocyten konnte er eingeschlossene Plasmodien beobachten.

Pée[5] theilt folgende Leukocytenzahlen für Malaria mit: vor dem Anfall 4000, während dreier Anfalle 2000, in der Reconvalescenz 5000.

Aldehoff[6] giebt bei drei Fällen von alter Maleria, welche vor 1 bis 2 Jahren Attaquen überstanden hatten, Vermehrung der eosinophilen Zellen an. Er verwahrt sich jedoch dagegen, an der Hand von nur drei Fällen eine allgemeine Regel aufzustellen.

Bastianelli weist auf die Vermehrung der einkernigen und die Verminderung der mehrkernigen Leukocyten bei Malaria hin.[7] Bei Schwarzwasserfieber constatirt er jedes Mal polynucleäre Leukocytose.[8]

---

[1] *Archiv für klin. Medicin.* 1881. S. 510.
[2] Siehe darüber Türk, a. a. O., an verschiedenen Stellen.
[3] *Zeitschrift für Heilkunde.* 1883. S. 353.
[4] *Fortschritte der Medicin.* 1890. Bd. VIII. S. 811.
[5] H. Pée, Untersuchung über Leukocytose. *Inaug.-Diss.* Berlin 1890. S. 24.
[6] *Prager med. Wochenschrift.* 1891. S. 90ff.
[7] *R. Accad. med. di Roma.* 1892. V.
[8] Citirt nach Monnaberg, a. a. O. S. 225.

Grawitz[1] fand bei vier Leuten, die längere Zeit, durchschnittlich 2 Jahre, in Ostafrika an Malaria gelitten hatten, gegenwärtig aber seit 2 Monaten und länger frei von Anfällen waren und auch im Blute keine Plasmodien mehr zeigten, eine relative Vermehrung der eosinophilen Zellen.

Zappert[2] zählte bei einem Manne, der im Orient Malaria acquirirt hatte, am Tage nach dem Fieber 20 Procent eosinophile Zellen. Weitere Untersuchungen von diesem Falle liegen nicht vor.

Billings[3] findet in schweren Fällen von Malaria während des Fiebers keine Leukocytose, nach der Entfieberung mitunter jedoch eine recht hochgradige Leukocytose mit Werten von 30—40000 pro Cubikmillimeter. Er sucht dieses Verhalten durch die gleichzeitig bestehende Anämie zu erklären.

Im Anfall[4] sind die polynucleären Leukocyten vermindert, die grossen mononucleären Zellen vermehrt, die Abweichungen der kleinen Mononucleären und der Eosinophilen vnn der Norm sind nicht regelmässig.

Limbeck[5] giebt an, dass bei der typischen Tertiana und Quartana während und ausser der Fieberattaque keine Leukocytose vorkommt.

Türk[6], der drei Fälle von Tertiana und eine Tropica beobachtet hat, stellt fest, dass die gutartigen intermittirenden Malariaformen regelmässig eine Verminderung der Leukocytenzahl zeigen, die während der Anfälle besonders deutlich ausgesprochen ist. Die polynucleären neutrophilen Leukocyten sind während der Anfälle regelmässig vermehrt, die Lymphocyten und Eosinophilen dabei vermindert, in der Zwischenzeit sind die Verhältnisse normal oder die Lymphocyten vermehrt. Die grossen Mononucleären und Uebergangsformen sind immer, die Schüttelfröste ausgenommen, hoch normal oder vermehrt.

F. Plehn[7] findet bei vier tödtlich endenden Fällen von Schwarzwasserfieber mehrmals Gesammtleukocytenzahlen unter 3000, in einigen leichten Fällen weichen die Zahlen nicht wesentlich von der Norm ab.

Nach Mannaberg[8] ist im acuten Anfalle häufig Leukopenie vorhanden (bis 1:2000). Leukocytose im Verlaufe acuter Malaria weist in der Regel auf eine Complication (Pneumonie, Eiterung u. s. w.) hin.

---

[1] *Berliner klin. Wochenschrift.* 1892. S. 138.

[2] *Zeitschrift f. klin. Medicin.* 1893. Bd. XXIII. S. 287.

[3] John Hopkin's *Hospital Bulletin.* Oct. 1894. — Cit. in Limbeck, *Klin. Pathol. des Blutes.* 1896. S. 293.

[4] Citirt nach Mannaberg, a. a. O., S. 372.

[5] Limbeck, *Klin. Pathol. des Blutes.* Jena 1896. S. 263.

[6] Türk, *Klinische Untersuchungen.* Wien 1898. S. 318 ff.

[7] F. Plehn, *Kamerunküste.* Berlin 1898.

[8] Mannaberg, Malariakrankheiten. Nothnagel's *Handbuch.* Wien 1899.

Für die Leukocytenbefunde bei postmalarischer Anämie citirt Mannaberg L. Colin, der unter 65 Fällen 50 Mal eine mehr oder minder beträchtliche Vermehrung der Leukocyten fand, und Ascoli, der im Gegensatze hierzu bedeutende Leukopenie feststellte.

Stephens und Christophers[1] finden in der Regel eine Verminderung der Gesammtleukocytenzahl bis 2000 und darunter ohne wesentliche Schwankungen. Die Procentverhältnisse der einzelnen Leukoytenarten zu einander zeigen regelmässige Aenderungen. Im Fieberanstieg sind die polynucleären Leukocyten procentuell vermehrt, im Fieberabfall tritt eine starke Vermehrung der „grossen Mononucleären" ein, so dass ihre Procentzahl die der Polynucleären sogar übertreffen kann. Die Zunahme hält während der fieberfreien Zeit noch an, in der Reconvalescenz verschwindet sie rasch. Bei eingeborenen Kindern fanden die Autoren oft 20 bis 30 Procent grosse Mononucleäre. Sie betrachten 15 Procent dieser Zellen bei Europäern in den Tropen als Beweis einer actuellen Infection, bei 20 Procent ist ein Recidiv in nächster Zeit zu erwarten. Eine Vermehrung der eosinophilen Zellen wurde nur in einem Falle (14 Procent) gesehen, sonst war ihre Zahl meist um 1 Procent.

Eine Zusammenfassung der eben mitgetheilten Beobachtungen ergiebt Folgendes:

Im Anfange des Anfalles wurde eine Vermehrung der Zahl der weissen Blutkörperchen gefunden (Kelsch, Boekmann), die von Vincent als vorübergehende, mit dem Schüttelfrost gleichzeitige Leukocytose erkannt und für die regulären Formen von Intermittens als Regel hingestellt wurde. Subnormale Zahlen für die Weissen während des Fiebers und Rückkehr zu normalen Verhältnissen in der Reconvalescenz geben de Pury, Kelsch, Vincent, Boekmann, Halla, Mannaberg und Türk an, dagegen haben Fuhrmann und Dolega Erhöhung der Leukocytenzahlen gefunden, hochgradige Leukocytose nach der Entfieberung beschreibt Billings, Kelsch nimmt bei „perniciösen" Fiebern Erhöhung der Leukocytenzahl an.

Eine relative Vermehrung der eosinophilen Zellen bei alten Malariafällen berichten Aldehoff, Grawitz und Zappert, ferner Stephens und Christophers in einem Falle. Eine relative Vermehrung der grossen mononucleären Leukocyten ist Vincent, Dolega, Billings und Türk aufgefallen und wird von Stephens und Christophers näher untersucht und als diagnostisches Merkmal empfohlen. Türk und Stephens und Christophers fanden übereinstimmend, dass die polynucleären Leukocyten im Fieberanstieg procentuell vermehrt sind, nach den beiden Letzteren

[1] *Rep. to the Malaria Committee.* 1900. p. 20 und 1901. p. 5.

ist die Vermehrung der grossen Mononucleären unmittelbar nach dem Fieberabfall am deutlichsten.

Bei Schwarzwasserfieber findet Bastianelli Leukocytose, F. Plehn in schweren Fällen Hypoleukocytose.

IV. Ergebnisse der Untersuchungen.

Absolute Leukocytenzahlen.

1. Im Beginne des Anfalles. Zur Frage der vorübergehenden Leukocytose im Beginne des Anfalles, bezw. während des Schüttelfrostes, die von Mehreren, darunter Kelsch, beobachtet, von Vincent sogar als Regel hingestellt worden war, tragen die mitgetheilten Protokolle Folgendes bei.

Während des Schüttelfrostes bei Quartana und Tertiana lässt sich in einigen, aber nicht in allen Fällen eine mehr oder weniger deutliche Leukocytose nachweisen, die in zwei Fällen (1 und 9) 15000 überschreitet. Der Anstieg der Leukocytenzahl erfolgt rasch (in 1 Stunde Vermehrung um 4300 Leukocyten im Falle 9, in derselben Zeit eine Abnahme um 5800 im Falle 1). Es ist daher allerdings möglich, dass diese Leukocytose im Schüttelfrost bisweilen übersehen wird. Trotzdem lässt sich kaum die Ansicht Vincent's aufrecht erhalten, dass eine ausgesprochene Leukocytose im Beginn des Anfalles die Regel sei. Denn ausser den oben angeführten Zählungen wurde eine sehr grosse Anzahl von Präparaten während des Schüttelfrostes angesehen und während der ganzen Zeit wurden ausser den oben in den Protokollen angeführten Fällen keine weiteren mit einer schon im gefärbten Präparate auffallenden Leukocytose im Schüttelfrost bemerkt. Dagegen scheint ein leichtes Anwachsen der Leukocytenzahl zu Beginn des Anfalles etwas sehr Häufiges, vielleicht sogar regelmässig Eintretendes zu sein. Sogar bei einem abortiven Anfall mit bloss subfebrilen Temperaturen, aber mit Theilungsformen im Blute konnte man noch eine ganz geringe Leukocytenvermehrung nachweisen (Fall 8).

Die stärkste und bei jedem Anfalle sich wiederholende Leukocytose wurde bei einem Kranken beobachtet (Fall 1), dessen Schüttelfröste sich durch ganz ungewöhnliche Heftigkeit auszeichneten. Es scheint im Allgemeinen deutlich ausgesprochene Leukocytose bei heftigen Schüttelfrösten eher anzutreffen zu sein, als bei blossem Temperaturanstieg ohne Frost, was man auch aus einer Durchsicht der von Kelsch und Vincent mitgetheilten Protokolle ersehen kann. Dass aber auch bei blossem Temperaturanstieg ohne Schüttelfrost bisweilen eine deutliche Leukocytenvermehrung vorkommen kann, zeigt Fall 9. Bei der ohne Schüttelfrost

einhergehenden Tropica konnte nie deutliche initiale Leukocytose nachgewiesen werden.

Die initiale Leukocytose bei Malaria ist daher ebenso wenig wie der initiale Schüttelfrost mit der Schwere der Malariaerkrankung in Zusammenhang zu bringen.

2. Auf der Höhe des Fiebers. Während der Fieberhöhe findet man die Gesammtleukocytenzahl bei Quartana und Tertiana bisweilen deutlich herabgesetzt. Als niedrigsten Werth zählte ich 1700 Weisse (im Fall 10). Vermehrung der Leukocytenzahl wurde nie festgestellt, wenn eine initiale Leukocytose bestanden hatte, so war sie auf der Fieberhöhe verschwunden. Auch im Schweissstadium ist keine Leukocytose vorhanden, z. B. 3300 Weisse im Fall 3. Auch bei Tropica ist auf der Höhe des Fiebers niemals Leukocytose zu finden, die Zahlen schwanken gewöhnlich innerhalb der normalen Grenzen, bisweilen sind sie herabgesetzt (3700 Weisse im Fall 12).

3. Im Abfalle des Fiebers nimmt die Zahl der Leukocyten, wenn sie während des Anfalles herabgesetzt war, wieder etwas zu, zwei Mal, im Falle 5 (Tertiana) und 11 (Tropica) trat eine geringgradige Leukocytenerhöhung ein, in allen anderen Fällen waren die Zahlen normal, oder noch etwas subnormal.

4. In der fieberfreien Zeit und während der Reconvalescenz. An den fieberfreien Tagen beobachtet man gewöhnlich Leukocytenzahlen, die an der unteren Grenze der Normalwerthe stehen. In der Reconvalescenz nehmen die Zahlen allmählich zu, bei vier Reconvalescenten fanden sich am Ende ihres Spitalaufenthaltes hochnormale Leukocytenwerthe, 8—11000 im Cubikmillimeter, während bei denselben Individuen in den fieberfreien Perioden zwischen den Anfällen 4—7000 nicht überschritten worden waren (Fall 3, 7, 11 und 12). Ausgesprochene Leukocytose wurde nie beobachtet. Auch der eben erwähnten Erhöhung der Leukocytenzahl ist wohl keine besondere Bedeutung beizulegen. Sie erklärt sich ganz natürlich aus der wesentlichen, allgemeinen Besserung der Kranken, die auch gleichzeitig in einer entsprechenden Gewichtszunahme zum Ausdrucke kam.

Nie konnte eine Vermehrung der Leukocytenzahl, ebenso wenig wie eine Verminderung mit dem Gebrauche des Chinins in Zusammenhang gebracht werden. Eine wesentliche und dauernde Beinflussung der Leukocytenzahl durch Chinin scheint ausgeschlossen zu sein. Die bisherigen Beobachtungen darüber gehen aus einander. Nach Bastianelli[1] steigt

---

[1] *R. Acad. Med. di Roma.* 1892. V. — Citirt nach Vincent, a. a. O.

die Leukocytenzahl auf Chinin. Horbaczewski[1] fand aber eine Abnahme der Leukocytenzahlen, und zwar auf 0·3 grm Chinin um 7·5 Procent, auf 0·1 grm Chinin in drei Versuchen um 22 Procent, 19 Procent und wieder 22 Procent.

5. Bei hochgradigen Anämien in Folge von Malaria. In alten Malariafällen mit hochgradiger Anämie waren die Leukocytenzahlen stets niedrig, bei einem Kranken, dessen Zahl der rothen Blutkörperchen und Hämoglobingehalt unter die Hälfte des Normalen gesunken war, wurden unter 5000 Weisse gezählt (Fall 24), ähnlich niedrige Werthe fanden sich bei den chronischen Malariaanämien (Fall 25 und 30). Der letzte Fall zeichnete sich durch einen ungewöhnlich grossen, plumprandigen Milztumor aus, der den Nabel um drei Querfinger überragt und denselben Palpationsbefund bot, wie eine leukämische Milz. Trotzdem waren auch in diesem Falle die Leukocytenzahlen niedrig, der ganze Blutbefund entsprach dem einer „perniciösen" Anämie.

Dieser Fall ist deshalb interessant, weil man früher geneigt war, Malaria in ätiologischen Zusammenhang mit Leukämie zu bringen. Allein schon 1872 trat Mosler[2] dieser Frage kritisch entgegen und fand unter 112 Fällen von Leukämie nur 4, „von denen mit Bestimmtheit behauptet werden kann, dass sie nach Intermittens entstanden sind". Auch Mannaberg[3] steht der Möglichkeit eines ätiologischen Zusammenhanges von Malaria und Leukämie sehr skeptisch gegenüber.

Procentverhältnisse der einzelnen Leukocytenarten.

1. Im Schüttelfrost. Die vorübergehende initiale Leukocytose, welche bei Malaria bisweilen beobachtet wird, ist eine polynucleäre, d. h. die Vermehrung der Leukocytenzahl ist ausschliesslich durch das Anwachsen der polynucleären Neutrophilen verursacht, die Zahlen also sowohl absolut als auch relativ vermehrt sind. Die Procentzahlen der einkernigen Elemente sind gleichzeitig stark herabgesetzt, ja, es besteht sogar meist eine absolute Verminderung der Lymphocyten, die absolute Zahl der grossen mononucleären Leukocyten dagegen ist meist noch normal, ihre Verminderung ist nur eine relative.

2. Im Fieber bei Tertiana und Quartana sind hingegen die grossen und die kleinen einkernigen Zellen relativ und absolut vermindert. Das

---

[1] *Sitzungsbericht der Wiener Akademie der Wissenschaften.* 1891. Bd. C. Abth. III. S. 101.

[2] Mosler, *Pathologie und Therapie der Leukämie.* Berlin 1872.

[3] Mannaberg, a. a. O. S. 312.

von den Verhältnisszahlen der einzelnen Leukocytenarten auf der Fieberhöhe gelieferte Bild ist zwar ungefähr dasselbe, wie im Schüttelfrost, seine Bedeutung ist aber ganz anders. Während im Schüttelfrost die procentuelle Erhöhung der polynucleären neutrophilen Leukocyten auch einer absoluten Erhöhung ihrer Zahl entspricht, sind sie im Fieber trotz der hohen Procentzahl oft vermindert, nämlich dann, wenn die Gesammtleukocytenzahl herabgesetzt ist. Hier ist also zur richtigen Auslegung des Befundes die Kenntniss der absoluten Zahlen der einzelnen Leukocytenarten neben den Verhältnisszahlen unbedingt nothwendig. Das procentuelle Ueberwiegen der polynucleären neutrophilen Leukocyten auf der Fieberhöhe bei gleichzeitigen, niedrigen, absoluten Werthen für die Gesammtleukocytenzahl ist also ein Ausdruck für das Verschwinden eines grossen Theiles der einkernigen Zellen aus dem Blute. Dieser Befund ist bei Tertiana und Quartana während des Hitzestadiums sehr regelmässig zu finden.

Bei Tropica hingegen sind auch im Fieber die Werthe für die grossen mononucleären Zellen sowohl, wie auch für die Lymphocyten selten unter der Norm, so dass man bei sehr niedrigen Procentzahlen der einkernigen Zellen im Blute Tropica ausschliessen kann.

3. Im Schwarzwasseranfalle. In diesem Zusammenhange erscheint auch der Blutbefund in dem Schwarzwasseranfalle (Fall 32) von Interesse. Hier hatte eine Chinindosis bei einem mit Tropica inficirten Kranken im Schüttelfrost eine derartige Verminderung der einkernigen Zellen hervorgerufen, wie sie nur bei Tertiana und Quartana vorzukommen pflegt. Das Blutbild dieses Kranken im Schwarzwasseranfall lässt sich aus seiner Maleriaerkrankung heraus — Tropica — nicht erklären und ist mit ein Hinweis dafür, dass beim Schwarzwasseranfall zur Malaria noch ein zweiter Factor hinzugetreten ist.

4. Im Abfalle des Fiebers. Während des Schweissausbruches (Fall 2 und 3) und noch deutlicher im Abfalle des Fiebers kehren sich bei Tertiana und Quartana die gegenseitigen Verhältnisse der Leukocytenarten zu einander vollständig um. Die einkernigen Zellen sind nun auf Kosten der mehrkernigen vermehrt, und zwar ist die procentuelle und absolute Vermehrung der grossen mononucleären Leukocyten und der Uebergangsformen regelmässig[1] nachweisbar und besonders auffallend, die Zahl der Lymphocyten dagegen ist nicht immer deutlich, oft auch gar nicht erhöht.

5. In der fieberfreien Zeit. Diese Vermehrung der einkernigen Elemente, die im Fieberabfall auftritt, dauert oft an und kann am folgenden fieberfreien Tag noch zunehmen.

[1] Unter allen vorstehenden Beobachtungen blieb die Vermehrung der grossen Mononuclearen im Abfall nur einmal aus: Fall 26 = 8·1 Procent.

Z. B. im Falle 2 (Tertiana):

	Unmittelbar nach dem Anfall:	Am folgenden Tage:
Grosse mononucleäre Zellen	20 Procent	28·0 Procent
Lymphocyten	19·5 „	25·0 „

Folgen mehrere Anfälle auf einander, so kann die Zahl der einkernigen Zellen noch weiter von Anfall zu Anfall stufenweise ansteigen;

z. B. im Falle 1 (Quartana):

	28. October, Tag nach einem Anfall:	31. October, Tag nach d. nächst. Anfall:
Grosse mononucleäre Zellen	20·7 Procent	22·3 Procent
Lymphocyten	35·3 „	38·8 „

Im Falle 1 (Tertiana):

	25. October, Tag nach einem Anfall:	27. October, Tag nach d. nächst. Anfall:
Grosse mononucleäre Zellen	19·3 Procent (1795 im Cubikmillimeter)	28·0 Procent (2184 im Cubikmillimeter).

Bei Tropica, wo, wie schon erwähnt, auch während des Fiebers kaum eine Verminderung der einkernigen Zellen stattfindet, ist die Vermehrung derselben im Abfalle des Fiebers ebenfalls typisch, vielleicht meist noch deutlicher ausgesprochen als bei Tertiana und Quartana. Ebenso können auch bei Tropica die Werthe für die einkernigen Zellen, namentlich für die grossen Mononucleären im Verlaufe der Krankheit stufenweise ansteigen. z. B. im Fall 11:

Am			
6. October	16·5	Procent	Fieber
7. „	18·4	„	„
8. „	19·4	„	„
9. „	22·0	„	fieberfrei
10. „	27·9	„	„

6. In der Reconvalescenz nähern sich die Procentzahlen der Leukocyten immer mehr den normalen Verhältnissen. Die Zahl der Mehrkernigen steigt bis zur Norm an, die Zahl der Einkernigen vermindert sich entsprechend, auch die grossen mononucleären Leukocyten und die Uebergangsformen sinken unter 10 Procent, welche Zahl man als hochnormalen Grenzwerth gelten lassen kann. Im Folgenden seien einige Beispiele für die Abnahme der grossen einkernigen Zellen bei solchen Kranken angeführt, die keine Recidive mehr bekommen und als geheilt entlassen wurden. Bei keinem der im Folgenden aufgeführten Fälle fanden sich irgend welche Parasiten mehr im Blute, auch keine Dauerformen (Halbmonde) mehr:

Uebergangsformen und grosse mononucleäre Leukocyten.

		höchster Werth während der Krankheit	höchster Werth bei der Entlassung
Fall 3	Tertiana	19·0 Procent	8·0 Procent
„ 7	„	21·6 „	7·3 „
„ 8	„	13·2 „	8·4 „
„ 11	Tropica	27·9 „	9·2 „
„ 13	„	15·0 „	4·4 „

Bei einér sehr hartnäckig verlaufenen Tropica jedoch, die auch auf Chinin nur sehr mangelhaft reagirt hatte (Fall 12), fand sich bei der letzten Blutuntersuchung ein Werth von 12·6 Procent für die grossen mononucleären Zellen, und es gelang auch in den beiden durchmusterten Präparaten noch einen Halbmond aufzufinden. In diesem Falle hatte also die noch erhöhte Procentzahl für die grossen Mononucleären die latente Infection angezeigt.

Auch die Zahl der Lymphocyten nimmt gewöhnlich ebenso wie die der grossen Mononucleären während der Reconvalescenz ab. In einem alten Falle von Malaria ohne Fieber mit chronischem Milztumor (Fall 30) sank die Zahl der Lymphocyten gleichzeitig mit dem Zurückgehen des Milztumors. Es war kein Chinin, sondern Arsen und Milztabletten gegeben worden.

7. Bei latenter Malaria. Man kann durch den Befund einer erhöhten Anzahl der grossen, mononucleären Zellen allein auf die Diagnose Malaria hingewiesen werden. Im Folgenden seien die Befunde bei den Kranken aufgeführt, die fieberfrei kamen, und deren letzte Anfälle schon längere Zeit zurücklagen.

Fall 13 hat Tropica gehabt, Zahl der grossen Mononucleären 13·2 Procent, Halbmonde.

Fall 26. Leukocytose, durch Vermehrung der Zahl der Leukocyten, Procentzahl der grossen Mononucleären 7·6 Procent, der absolute Werth ist jedoch 1026 im Cubikmillimeter. Negative Parasitenbefunde. Auf Douche Anfall von Tropica. Man kann also hier kaum mehr von einer noch „latenten" Malaria sprechen. Eine absolute Vermehrung der grossen Mononucleären hat bestanden, kam jedoch procentuell wegen der bedeutenden Lymphocytose nicht zum Ausdruck.

Fall 29 hat wiederholt Malaria gehabt, jetzt grosser Milztumor. Grosse Mononucleäre 11·7 Procent. Kein Anfall.

Fall 30 hat Malaria und Schwarzwasserfieber gehabt, grosser Milztumor, negativer Parasitenbefund, grosse Mononucleäre 12·1 Procent. Kein Anfall. Bei der Entlassung 9 Procent.

Fall 31 hat Malaria und Schwarzwasserfieber gehabt, negativer Parasitenbefund, grosse Mononucleäre 14·6 Procent, kein Anfall. Bei der Entlassung 7·3 Procent.

Es findet sich unter diesen Fällen kein typisches Beispiel dafür, dass eine latente Malaria sich bei negativem Parasitenbefund durch die Vermehrung der grossen, mononucleären Zellen verrathen hätte. Fall 13 zeigte einen positiven Leukocytenbefund, Fall 26 ist durch die Leukocytose getrübt, bei den drei übrigen Fällen blieben die Anfälle aus. Dazu kommt noch ein Fall, in dem bei zweifellos vorhandener latenter Infection keine Vermehrung der grossen Mononucleären vorhanden war:

Fall 27. Anfang November: ein Anfall, 19. November: grosse Mononucleäre 7·5 Procent, Ende November: Recidiv.

Die grossen Mononucleären müssen also bei noch nicht ausgeheilter Malaria nicht immer vermehrt sein, dagegen scheint der Heilungsprocess noch nicht sicher erfolgt zu sein, so lange die Zahl der grossen Mononucleären über der Norm steht. Und in gewissem Sinne sprechen auch die Fälle 30 und 31 noch hierfür, bei denen bei längerer Spitalsbehandlung ein weiteres Heruntergehen der betreffenden Werthe beobachtet werden konnte.

8. Das Verhalten der eosinophilen Zellen blieb bisher unberührt, weil das Blutbild bei Malaria durch sie nur in untergeordneter Weise beeinflusst wird.

Im Schüttelfrost und während des Fiebers, und zwar sowohl im Fieber von Tertiana und Qartana, als auch bei Tropica, sind die eosinophilen Zellen meist deutlich vermindert, nach dem Anfall stellen sich wieder normale Verhältnisse her. Einmal wurde am Tage nach dem Fieber eine leichte Vermehrung beobachtet, 5·1 Procent bei Fall 1 (Quartana), ebenso eine nach einem Schwarzwasseranfall, 5·9 Procent bei Fall 31. Bei alten Fällen, oder in der Reconvalescenz wurde niemals eine Vermehrung gesehen. Bei den neun Fällen von Vermehrung der eosinophilen Zellen bei alter Malaria, dte sich in der Litteratur finden (s. o.), sind möglicherweise andere Ursachen als Malaria für den abnormen Befund verantwortlich zu machen.

Die Untersuchung der Befunde, die in den oben mitgetheilten Protokollen enthalten sind, führen zu folgendem zusammenfassenden Ergebniss:

Im Anfange des Anfalles kommt bei Tertiana und Quartana bisweilen eine vorübergehende, initiale Leukocytose polynucleären Charakters vor. Sonst wird in keinem Stadium und bei keiner Form der Malaria Leukocytose beobachtet, auf der Fieberhöhe ist die Leukocytenzahl bei Qnartana und Tertiana

oft, bei Tropica bisweilen herabgesetzt. Nicht selten ist Leukopenie während des ganzen Verlaufes.

Im Fieber sind die einkernigen Zellen bei Tertiana und Quartana vermindert, im Fieberabfall fällt bei allen Formen der Malaria eine procentuelle Vermehrung der grossen mononucleären Leukocyten auf, die nach den einzelnen Anfällen staffelförmig weiter ansteigen kann und eine Zeit lang in der Reconvalescenz anhält und so die noch nicht geheilte Malaria verrathen kann.

Die eosinophilen Zellen sind im Anfall meist vermindert, sonst in der Regel in normaler Zahl vorhanden.

V. Erklärungsversuche für die Aenderungen der Leukocytenwerthe.

Bei einem Versuche, diese Wandlungen der Leukocytenzahl und der gegenseitigen Zahlenverhältnisse der einzelnen Leukocytenarten zu einander erklären zu wollen, muss man sich vorhalten, dass die Ansichten über den Ursprung der einzelnen Leukocytenarten und über die Ursache ihres Kommens und Verschwindens noch hypothetisch sind, und dass daher ein Bestreben, welches auf diesen unsicheren Grundlagen weiter bauend eine vollständige Erklärung dieser Vorgänge geben möchte, von vornherein wenig Aussicht hat, das Richtige zu treffen.

Es ist vor Allem die vorübergehende, initiale Leukocytose und das Verschwinden der grossen, mononucleären Leukocyten auf der Fieberhöhe, welche zu Erklärungsversuchen herausfordern.

Vincent[1] war die Verminderung der grossen Mononucleären im Fieber aufgefallen: dann sah er hauptsächlich an dieser Zellart (in der feuchten Kammer) Phagocytose, schliesslich giebt er an, dass im Beginne hauptsächlich die Lymphocyten und die grossen Mononucleären vermehrt sind. Darauf baut er dann die geistreiche Theorie auf, dass die durch den Anfall in grosser Zahl angelockten, grossen mononucleären Zellen im Fieber aus dem peripheren Blute verschwinden, um sich nach den inneren Organen zu begeben und dort durch Phagocytose die Vernichtung der Malariaplasmodien zu besorgen. Vor allem muss betont werden, dass die initiale Leukocytose, wie jetzt festgestellt ist, immer rein polynucleären Charakter hat. Und dann passt sie überhaupt nicht mehr in das Schema Vincent's, da auch nach seiner Erfahrung die polynucleären Zellen keine wesentliche Rolle bei der Phagocytose spielen.

---

[1] A. a. O. p. 891 ff.

Im Uebrigen stützt sich die Theorie Vincent's hauptsächlich auf die Annahme, dass die Phagocytose die Hauptrolle bei der Ausheilung der Malaria bildet. Es ist daher nothwendig, hier auf diese Frage einzugehen.

Von Metschnikoff[1] und Anderen wird der Phagocytose bei Malaria eine grosse Bedeutung bei der Spontanheilung beigelegt.[2] Die Thatsachen, auf welche sich diese Behauptung stützt, sind einerseits Beobachtungen von Phagocytose in der feuchten Kammer, welche sich so wie die Vincent's[3] auf längere Zeit nach der Blutentnahme erstrecken, theils Sectionsbefunde. Die letzteren sind nicht beweisend, weil die in Rede stehenden Vorgänge erst postmortal haben stattfinden können.[4] Wenn man sich die langsame Behäbigkeit vergegenwärtigt, mit welcher ein Leukocyt den Parasiten im frischen Präparat umfliesst, muss man zugeben, dass dieser Vorgang nie im rasch fliessenden Blut, höchstens in den Capillaren der inneren Organe stattfinden kann. Bemerkenswerth ist auch, dass F. Plehn[5] verschiedene Male im frischen Präparat Leukocyten an Plasmodien vorbeifliessen sah, ohne dass sie diese angegriffen hätten. Mannaberg[6] hat nie, weder im frischen, noch im Trockenpräparat Leukocyten mit zweifellosen Plasmodieneinschlüssen gesehen, Ziemann[7] behauptet dasselbe von frisch gehärteten Präparat. Auch mir ist im gefärbten Präparat ein derartiger Befund nie vorgekommen. Nach Marchiafava und Bignami[8] ist die Reinigung des Gefässbettes, also die Wegschaffung der Cadaver und der Ueberreste die Hauptaufgabe der Phagocyten. Sie sind also vor Allem spodophor und spodophag.

Von den Vertretern der Phagocytentheorie wird noch das Auftreten der pigmentführenden Leukocyten nach dem Anfall als Beleg angeführt.[9] Dieses kann aber auch ausschliesslich von den bei der Theilung zerfallenen Parasitenleibern herrühren. F. Plehn[10] neigt dieser Ansicht zu, Mannaberg nimmt an, dass die melaniferen Leukocyten das leblose Pigment aus dem Blute wegräumen.

---

[1] *Annales de l'Institut Pasteur.* 1887. p. 328.

[2] Eine umfassende Behandlung der Phagocytenfrage bei Malaria findet sich bei Mannaberg, a. a. O. S. 371 ff.

[3] A. a. O. p. 900 ff.

[4] Vgl. Mannaberg, a. a. O. S. 372.

[5] F. Plehn, *Klin. und ätiol. Malaria-Studien.* Berlin 1890. S. 27.

[6] Mannaberg, a. a. O. S. 372.

[7] Ziemann, *Ueber Malaria und andere Blutparasiten.* Jena 1898. S. 74.

[8] *Deutsche med. Wochenschrift.* 1892. S. 1190.

[9] In den mit Alkohol gehärteten Präparaten kann das Pigment grösstentheils aufgelöst sein.

[10] F. Plehn, a. a. O. S. 27.

Schliesslich müsste man, wenn das Pigment von resorbirten Parasiten herrühren würde, doch hie und da neben dem Pigment Reste des noch unverdauten Parasitenleibes zu sehen bekommen.

Es ist also nach den angegebenen Beobachtungen ziemlich unwahrscheinlich gemacht, dass die Phagocytose bei Malaria die Rolle spielt, welche Vincent ihr zuschreibt. Dass man das Verschwinden der grossen mononucleären Zellen durch die Annahme zu erklären versucht, dass sie sich, einer bestimmten Chemotaxis folgend, nach den inneren Organen — der Milz vor Allem — begeben, kann eine Sache für sich sein. Dies kann mit der Wegschaffung des freien Pigmentes, vielleicht noch mit anderen Bestimmungen zusammenhängen. Dass die grossen Menonucleären, wie Vincent angiebt, vor allen anderen diejenigen Zellen sind, welche Pigment führen, ist auch mir aufgefallen. Es wurde auch neuerdings wieder von Stephens und Christophers[1] bestätigt.

Türk[2] giebt für die starke Verminderung der mononucleären Elemente im Fieber nachstehende Erklärung. Die Malariatoxine überschwemmen während der Sporulation explosionsartig die Blutbahn. Dies wirkt auf die blutbildenden Organe wie ein Shok, so dass sie ihre Thätigkeit einstellen. Dagegen lässt sich einwenden: Die Abnahme der mononucleären Elemente erfolgt sehr rasch, oft in weniger als 1 Stunde. Ein Wenigerwerden in Folge von ungenügendem Nachschub müsste langsam und allmählich vor sich gehen. Auch hatte Türk nie Gelegenheit, eine initiale Leukocytose zu sehen; er wäre dann vielleicht gezwungen gewesen, den Malariatoxinen neben der Shokwirkung auf die blutbildenden Organe, in Folge von welcher sie die Production der einkernigen Elemente einstellen, auch eine anlockende Wirkung zuzuschreiben, um die massenhafte Ausschwemmung der mehrkernigen Elemente zu erklären.

Absolute Leukocytenzahlen. Die Fälle, in denen ein auffallend starker Schüttelfrost von einer besonders deutlichen initialen Leukocytose begleitet ist, können die Vermuthung entstehen lassen, dass der Schüttelfrost die Leukocytose auslöst. Man könnte sich vorstellen, dass in dem beim Schüttelfrost sicher afficirten peripheren Capillarsystem die Leukocyten, und zwar vorwiegend die polynucleären, durch capillarattractive Wirkung festgehalten werden. Denn wir bekommen durch den Blutstropfen, der aus der Haut gewonnen wird, nur über die Leukocytenverhältnisse im Capillargefässsystem der Haut Aufschluss. Die gleichzeitige Untersuchung des Blutes aus einem grossen, peripheren Gefäss, z. B. der Armvene neben dem Blutstropfen aus dem Ohrläppchen, könnte diese Frage aufklären,

[1] *Rep. to the Mal. Committee.* 1900. p. 22.
[2] Türk, a. a. O. S. 340.

Es ist aber eine solche Annahme von vornherein dadurch unwahrscheinlich, dass sie keine für alle Fälle geltende Aufklärung giebt. Denn auch ohne Schüttelfrost kann man häufig eine mehr oder weniger ausgesprochene Leukocytenvermehrung beobachten. Für diese Fälle müsste man dann nach einer anderen Erklärung suchen.

Vielleicht wird man die Leukocytenvermehrung im Schüttelfrost bei Malaria überhaupt besser verstehen, wenn das Verhalten der Leukocyten im Schüttelfrost bei anderen Infectionskrankheiten genauer bekannt sein wird. Gegenwärtig liegen, trotz der sonst so ausführlich beobachteten Blutverhältnisse bei Infectionskrankheiten, keine Angaben über diesen Punkt vor, die man zum Vergleiche heranziehen könnte. Bloss Rieder[1] fand bei einer croupösen Pneumonie (welche Krankheit übrigens wegen der im ganzen Verlaufe charakteristischen Leukocytose in dieser Beziehung am wenigsten geeignet ist) während des initialen Schüttelfrostes 30000 Leukocyten, 18 Stunden später nur 18000, also im Schüttelfrost eine recht bedeutende Leukocytenvermehrung.

In einer für alle Fälle ausreichenden Weise kann man sich die häufig beobachtete, mehr oder weniger ausgesprochene Vermehrung der Leukocyten im Beginne des Malariaanfalles erklären, wenn man annimmt, dass die bei der Sporulation freiwerdenden Toxine die polynucleären Leukocyten chemotaktisch anlocken, wobei man sich also vorstellt, dass durch eine Anschwemmung der polynucleären Leukocyten aus ihren Bildungsstätten eine wirkliche Vermehrung der Leukocytenzahl im ganzen Gefässsystem zu Stande kommt.

Während der Höhe des Fiebers sind für Tertiana und Quartana niedrige Leukocytenzahlen charakteristisch. Auch dann, wenn Eingangs Leukocytose da war, folgt meist unmittelbar auf sie Leukopenie, oft sehr rasch, in weniger als einer Stunde. Dieses rasche Absinken der Leukocytenzahl beruht gewiss nicht auf Leukolyse; denn diese müsste in Leukocytentrümmern ihre Spuren hinterlassen, solche werden aber nie beobachtet. Am wahrscheinlichsten ist dieses Verschwinden der Leukocyten nach der Analogie der Versuche von Goldscheider und Jacob durch Anhäufung der Leukocyten in den Capillaren der inneren Organe zu erklären.[2]

Bisweilen scheint nach dem Fieber wieder eine geringe Leukocytenvermehrung einzutreten. In der Regel kommt es aber nie mehr zur Herstellung einer normalen, oft bloss einer subnormalen Leukocytenzahl.

---

[1] Rieder, *Leukocyten*. Leipzig 1892. S. 12.

[2] *Zeitschrift f. klin. Medicin*. Bd. XXV. S. 373 ff. — E. Schlesinger, *Diese Zeitschrift*. Bd. XXXV. S. 366.

Es mag während des Fiebers ein Theil der Leukocyten zu Grunde gehen, und der Nachschub, vor Allem der polynucleären Elemente herabgesetzt sein und nicht ausreichen.

Procentuelle Verhältnisse. Die Leukocytose im Schüttelfrost oder im Fieberbeginn ist, wie schon erwähnt, immer eine polynucleäre, d. h. ausschliesslich auf einer Vermehrung der polynucleären Leukocyten beruhend. Bei der Berechnung der Procentzahlen drückt sich dies in hohen Procentwerthen der Polynucleären aus. Da die polynucleären Zellen von Anfang an in der Ueberzahl da sind, überwiegen sie auch noch procentuell bei der Herabsetzung der absoluten Leukocytenzahl im Fieber.

Aber auch in den Fällen, die keine deutliche initiale Leukocytose haben, besteht dieselbe procentuelle Vermehrung der Polynucleären. Eine befriedigende Erklärung dafür lässt sich nicht geben. Vielleicht findet auch in den Fällen ohne anfängliche Leukocytenvermehrung eine chemotactische Anlockung polynucleärer Elemente statt, die zu keiner absoluten Vermehrung der Leukocytenzahl führt, sondern nur procentuell zum Ausdruck kommen kann, weil die früher angenommene Leukocytenanhäufung in die inneren Organe zu früh eintritt, Leukopenie also hier Leukocytose verdecken würde durch ein Ineinanderspielen beider Processe.

Doch würde auch dies kaum die ganze, hochgradige procentuelle Erhöhung der Werthe für die polynucleären Leukocyten erklären können; ferner muss daran erinnert werden, dass auch zwischen Schüttelfrost und Fieber noch eine weitere procentuelle und absolute Abnahme der Einkernigen, namentlich der grossen Mononucleären vorkommen kann.

Man findet also selbst für die Fälle mit Schüttelfrost die volle Erklärung für die procentuelle Herabsetzung der einkernigen Elemente im Fieber nicht in der ungleichmässigen Vertheilung der Leukocyten im Gefässsystem allein, sondern muss sich noch vorstellen, dass sich die grossen Mononucleären und Lymphocyten dabei in unverhältnissmässig grösserer Zahl in den inneren Organen (wohl hauptsächlich der Milz) ansammeln. Diese Annahme nähert sich der Auffassung von Vincent, ohne jedoch dessen Ansicht zu acceptiren, dass die grossen Mononucleären sich der Phagocytose wegen in die inneren Organe begeben. Auch Mannaberg[1] sucht die vorübergehende Leukopenie im Fieber mit der Anhäufung der melaniferen Leukocyten in der Milz in Zusammenhang zu bringen. Es verschwinden aber mit den pigmentführenden Zellen, den Polynucleären und den grossen Mononucleären auch die Lymphocyten, die nur ganz ausnahmsweise Pigment führen.

---

[1] Mannaberg, a. a. O. S. 127.

Die im Fieberabfall und noch später bei allen Formen der Malaria so häufig beobachtete Vermehrung der grossen mononucleären Leukocyten und der Lymphocyten setzt eine gesteigerte Bildung dieser Zellen an ihren Ursprungsstätten voraus. Die hierfür in Betracht kommenden Orte, Knochenmark und Milz[1], sind aber die am Krankheitsprocesse in erster Linie betheiligten Organe, eine ihrer Reactionen ist die erhöhte Production der genannten Zellarten.

Diese Betrachtungen lassen sich in folgendem Erklärungsversuch zusammenfassen:

Die häufig beobachtete initiale Leukocytenvermehrung ist am wahrscheinlichsten durch eine chemotactische Anlockung der polynucleären Elemente durch die Malariatoxine zu erklären, die unmittelbar darauf folgende Leukopenie durch ungleiche Leukocytenvertheilung nach Analogie der Versuche von Goldscheider und Jacob. Ausserdem scheint eine ganz besondere Anhäufung der einkernigen Zellen in den inneren Organen (der Milz?) stattzufinden. Die Vermehrung der Einkernigen, besonders der grossen mononucleären Leukocyten in den fieberfreien Zeiten dürfte wohl mit der Reaction des Knochenmarkes und der Milz auf den Krankheitsprocess zusammenhängen.

VI. Die Verwerthbarkeit der Vermehrung der grossen mononucleären Leukocyten als diagnostisches Hülfsmittel.

Legt man sich die Frage vor, ob unter den beschriebenen Veränderungen der Leukocyten bei Malaria solche beobachtet werden, die so auffallend und regelmässig sind, dass sie mit zur Sicherung der Diagnose herangezogen werden können, so kann nur die Vermehrung der grossen mononucleären Leukocyten in dieser Hinsicht in Betracht kommen.

Die procentuelle Vermehrung der polynucleären neutrophilen Leukocyten wird nur bei Tertiana und Quartana und nur während des Fiebers beobachtet Trotzdem hat auch dieser Befund einen gewissen Werth, weil er ein Bild der Procentverhältnisse giebt, wie man sie für gewöhnlich nur bei wirklicher Leukocytose, nicht aber bei normaler oder herabgesetzter Leukocytenzahl zu sehen gewohnt ist.

Viel auffallender und regelmässiger ist aber die Vermehrung der grossen mononucleären Leukocyten, ein abnormer Befund, der

[1] Ehrlich neigt jetzt mehr dazu hin, das Knochenmark als die Ursprungsstätte der grossen Mononucleären anzuerkennen, als die Milz. — Vergl. Ehrlich-Lazarus, a. a. O. S. 75 u. 76.

namentlich bei der Durchmusterung von Präparaten im Fieber immer wieder in die Augen fällt.

Diese Vermehrung der grossen, einkernigen Elemente unter den weissen Zellen ist schon Kelsch, Dolego, Vincent und Türk aufgefallen und wurde neuerdings von Stephens und Christophers als diagnostisches Hülfsmittel empfohlen. Die beiden letzten Autors unterscheiden „Large mononuclears" und „Small mononuclears". Die kleinen Formen sind solche, welche die Grösse eines rothen Blutkörperchens nur unwesentlich übersteigen. Es wurde also die Grenze dort gezogen, wo man den Unterschied zwischen den grossen und den kleinen Lymphocyten macht, und die grossen Lymphocyten mit den grossen mononucleären Leukocyten und wohl auch den Uebergangsformen zusammen sind unter „large mononuclears" verstanden. Die Werthe werden also von vorneherein grösser sein als die in den oben mitgetheilten Protokollen verzeichneten, aber nicht wesentlich, da sich bei Abtrennung des grossen Lymphocyten für diese in einer Reihe von Zählungen bloss Werthe von 1 bis 3 Procent ermitteln liessen. Wenn Stephens und Christophers trotzdem viel höhere Werthe erhalten als ich — ihre Zahlen für die Large mononuclears übersteigen sogar 50 Procent, während meine immer unter 30 Procent bleiben — so liegt das wohl daran, dass sie viel schwerere und ältere, vielleicht auch unter dem anderen Klima und bei grösserer Anämie anders verlaufende Fälle zur Beobachtung hatten.

Die Verwerthbarkeit der Vermehrung der grossen Mononucleären als diagnostisches Hülfsmittel hängt hauptsächlich davon ab, ob dies ein für Malaria allein geltendes Merkmal ist.

Eine procentuelle Vermehrung der grossen einkernigen Zellen wird von Courmont und Montagard[1] und Roger und Weil[2] auch für Variola beschrieben. Die Hyperleukocytose bei Variola sei ausschliesslich auf Kosten der grossen Mononucleären zu setzen, die Polynucleären sind auch procentuell vermindert bis unter 50 Procent. Bei der Epidemie in Frankfurt a. M. 1900[3] wurde jedoch im Ehrlich'schen Institut bei 10 Fällen nur ein Mal Vermehrung der mononucleären, ungekörnten Leukocyten gefunden. Da eine Verwechselung von Variola und Malaria wohl von vorneherein unwahrscheinlich ist, so würde auch, wenn sich die Befunde der genannten französischen Autoren weiter bestätigten, die Bedeutung der grossen Mononucleären als Hülfsmittel bei der Diagnosticirung der Malaria nicht beeinträchtigt sein.

---

[1] *Soc. de Biol.* 1900. p. 583.

[2] *Ebenda.* 1900. p. 909.

[3] Kaufmann, *Münchener med. Wochenschrift.* 1900. S. 1733.

Bei Masern kommt es nach Ehrlich[1] im postfebrilen Stadium zu einer Vermehrung der grossen mononucleären Leukocyten. Auch Türk[2] findet in seinem Fall von Morbillen bei beginnender Abschuppung 11 Procent Uebergangsformen und 14·2 Procent grosse mononucleäre Leukocyten, also zusammen 25·2 Procent grosse einkernige Zellen, in einem anderen Falle, während das Exanthem abblasst, Werthe von 12 und 16 Procent.

Aber auch für Masern ist die Gefahr einer Verwechselung mit Malaria nicht naheliegend.

Ausser bei Variola und bei Morbillen wurde bei keiner anderen Infectionskrankheit eine so bedeutende Vermehrung der grossen mononucleären Leukocyten beobachtet, wie bei Malaria.

Wichtig ist nun die Frage, ob das Kennzeichen gerade dort zu finden ist, wo andere Merkmale im Stiche lassen können, so z. B. während des Fiebers als unterscheidendes Merkmal zwischen Typhus und Tropica. Herabsetzung der Leukocytenzahlen sind beiden gemeinsam, ebenso die Verminderung der eosinophilen Zellen. Die für Typhus festgestellte Vermehrung der Lymphocyten ist nicht charakteristisch genug, da sich, wie die oben mitgetheilten Protokolle zeigen, auch bei Tropica im Fieber oft hohe Lymphocytenwerthe finden. Es bleibt also nur die Vermehrung der grossen mononucleären Elemente, die bei Tropica, im Gegensatze zu Tertiana und Quartana auch während des Fiebers bestehen kann. Da nach den Untersuchungen von Türk[3] bei Typhus die Procentzahl für die Uebergangsformen und grossen einkernigen Leukocyten zusammen höchstens zehn oder wenig darüber beträgt, so werden höhere Werthe für diese Zellen auf Tropica hinweisen.

Nach Stephens und Christophers kann sich durch die erhöhten Procentzahlen für die grossen mononucleären Zellen eine latente Malaria verrathen, und zwar soll dies bei 15 Procent ziemlich sicher sein, bei 20 Procent wäre sogar demnächst ein Recidiv zu gewärtigen.

Wie schon oben aus einander gesetzt, war mein Material wenig geeignet zur Bestätigung dieser Beobachtung, schon deshalb nicht, weil kein Fall mit latenter Malaria so hohe Werthe gezeigt hatte.

Es lässt sich aber nicht bezweifeln, dass die Vermehrung der grossen Mononucleären auch in dieser Beziehung verwendbar sein wird. Aber immer wird es sich da nur um schwerere Fälle handeln, deren letzte Recidive nicht zu weit zurückliegen. Für chronische, larvirte Formen

---

[1] Ehrlich, a. a. O. S. 76.

[2] Türk, a. a. O. S. 303 ff.

[3] Türk, a. a. O. S. 185 ff.

der Malaria ist in dem neuen Merkmal gewiss kein diagnostisches Hülfsmittel gewonnen.

Dagegen dürfte es bei der Ueberprüfung von Reconvalescenten mitunter zu brauchen sein, da hohe Werthe für die grossen Mononucleären, trotz negativem Parasitenbefund, gewiss den Verdacht erwecken werden, dass die Heilung noch keine dauernde sei.

Auch während der Krankheit ist die Vermehrung der grossen mononucleären Leukocyten bei negativem Parasitenbefund ein Hülfsmittel, um den Verdacht auf Malaria zu lenken oder zu befestigen.

Fand man keine Parasiten, so hatte man bisher ausser den allgemeinen Krankheitssymptomen drei Befunde im Blut, die an Malaria denken liessen: die pigmentführenden Leukocyten oder freies Pigment, die Polychromatophilie und die basophile Körnung der Erythrocyten.

Das erste Merkmal lässt in sehr vielen Fällen überhaupt im Stich, ausserdem ist es oft recht schwierig, sich darüber bestimmt auszudrücken.[1] Pigment ist in der Regel nur nach der Sporulation in grösserer Menge zu erwarten. In alkoholfixirten Präparaten ist es zum Theile gelöst. Im gefärbten Präparat ist, wegen Verwechselung mit Niederschlägen überhaupt nicht das freie, sondern nur das in Leukocyten eingeschlossene Pigment zu verwerthen. Die Pigmentstücke sind in der Regel gelblich braun, aber oft kann man sie auch da mit Sicherheit nicht von Niederschlägen unterscheiden, so dass man in diesen Fällen eigentlich immer das frische Blut anzusehen hat.

Polychromatophilie und basophile Körnung sind Merkmale, die auch bei anderen Krankheiten, namentlich schweren Anämien, vorkommen.[2]

Im Vergleiche zu diesen genannten diagnostischen Hülfsmitteln ist die Vermehrung der grossen mononucleären Leukocyten ein viel regelmässigeres und bestimmteres Merkmal. Hat man für diese Zellart Werthe von ungefähr 15 Procent oder darüber gefunden, so kann man nach den bisherigen Erfahrungen den Verdacht mit ziemlicher Wahrscheinlichkeit auf Malaria lenken.

---

[1] Dem Vorkommen von Pigment bei Malaria sind genaue Beobachtungen gewidmet von Stephens und Christophers, *Rep. to the Malaria Comm.* 1900. — P. Manson behauptet in 20 bis 30 Procent aller Lymphocyten bei Gesunden gefunden zu haben. *Journ. of trop. med.* 1898. p. 47.

[2] Lazarus, Anämie. Nothnagel's *Handbuch.* Wien 1900. Bd. VIII. Thl. I, S. 114ff.

Anhang.

Zählungen von Plasmodien und rothen Blutkörperchen.

Von vielen Seiten wurden Beobachtungen gemacht, die gegen eine Beeinflussung der Zahl der Halbmonde bei Tropica durch Chinin sprechen. im Gegensatze zu dem Verhalten der Gameten bei Tertiana und Quartana. Es sei nur auf den einen Versuch von Dionisi und Celli hingewiesen, die zwei Kranken mit Halbmonden im Blute durch einen Monat täglich 1·0 grm Chinin injicirten, ohne sie vollständig zum Verschwinden zu bringen.[1]

In einem Falle von Tropica mit reichlichen Halbmonden (Fall 11) liess sich durch tägliche Zählungen nachweisen, dass die Zahl der Halbmonde im peripheren Blut von der Chininbehandlung unbeeinflusst bleibt.

	Halbmonde im cmm
7. October Fieber (Temp. 36·8°) bis jetzt keine Chiningabe	12200
8. October subfebr. Temp. bis 37·2° noch kein Chinin Nach der Zählung zum ersten Male 1·0 grm Chinin.	6500
9. October fieberfrei, 1·0 grm Chinin	7000
10. October subfebr. Temp. bis 37·4°, 1·0 grm Chinin	8000
11. October fieberfrei	4500
12. October fieberfrei	2600
14. October fieberfrei, 1·0 grm Chinin	3900
17. October fieberfrei	2000

[Am 29. October trotz vollständiger Durchmusterung mehrerer Präparate, in keinem mehr Halbmonde zu finden.]

Die anfängliche Verminderung von 12200 auf 6500 erfolgte ganz spontan, da der Kranke bisher überhaupt noch kein Chinin bekommen habe. Die ersten drei Dosen hatten überhaupt keine wesentliche Aenderung in ihrer Zahl zur Folge, auch keine Vermehrung, die man vielleicht erwarten könnte auf Grund der Vorstellung, dass das Chinin eine Ausschwemmung der Halbmonde aus der Milz begünstigt. Aber auch dafür bietet der Fall keinen Anhaltspunkt. Die allmähliche langsame Abnahme erfolgte scheinbar ganz spontan, ein Zusammenhang mit den Chiningaben war nie bemerkbar.

Die Bestimmung der absoluten Zahl der Plasmodien im Cubikmillimeter ist weiter dazu geeignet, eine Vorstellung davon zu geben, bis zu welchem Grade die Blutkörperchen direct durch das Einwandern der Parasiten zu Grunde gehen.

---

[1] Celli, *Archiv für Hygiene*. 1901. S. 239.

Türk[1], welcher als Erster einige solche Zählungen vornahm, findet als höchsten Werth 16 800 Tertianparasiten im Cubikmillimeter. In dem schweren Falle von Tropica (Fall 12) fanden sich 9500 mittlere und grosse Ringe im Cubikmillimeter.

Diese Zahlen, die schon hohe Werthe bei auffallend reichlichem Parasitenbefund vorstellen, erscheinen gering im Verhältnisse zu der Zahl der rothen Blutscheiben, die in den einzelnen Fällen zu Grunde gehen können. Einen Beleg solch' rascher Abnahme nach den einzelnen Anfällen sind die Zählungen bei der ebenfalls schweren Tropica (Fall 11).

1. Tag	4 012 000	Fieber, Temp. 39°.
2. „	3 524 000	Fieberabfall — 488 000.
3. „	3 016 000	Fieber, Temp. 38·8° — 508 000.

Es ist also hier die Zahl der Rothen im Verlaufe dreier Tage um rund eine Million gefallen.

Aehnliche durch Zählungen belegte Abnahmen auch noch höheren Grades liegen schon in der Litteratur vor, so bei Mannaberg[2] (in zwei Fällen im Verlauf von 2 bis 4 Tagen Verluste von 1 bis $1^1/_2$ Millionen Erythrocyten), bei Kelsch[3] (in 4 Tagen Abnahme von 2 Millionen, in 24 Stunden von einer Million) und bei Dionisi[4] ($^1/_2$ bis 1 Million nach einzelnen Anfällen).

Es ist also nach diesen Zahlen zweifellos, dass in den meisten Fällen weitaus der grösste Theil der rothen Blutkörperchen nicht durch die uumittelbare Inficirung mit den Parasiten, sondern durch Toxinwirkung zu Grunde geht. Hierher gehört auch die Beobachtung Mannaberg's, der nach dem Aufhören des Fiebers in einem Falle eine weitere Abnahme der Zahl der rothen Blutkörperchen beobachten konnte.

Nach den Erfahrungen von A. Plehn[5] ist eine Parasitenzahl von 1 bis 3 Plasmodien in einem Gesichtsfeld eine „dichte“ (bezieht sich auf Tropica in Kamerun). Das macht, da er 100 bis 300 Erythrocyten in einem Gesichtsfeld annimmt, 1 bis 2 Procent der inficirten Blutkörperchen. Der Hämoglobingehalt sinkt aber nach einer solchen Attaque um 10 bis 15 Procent, die Verminderung der Rothen ist also wesentlich grösser als 1 bis 2 Procent.

---

[1] Türk, a. a. O. S. 334. Mitte.
[2] Mannaberg, a. a. O. S. 126ff.
[3] *Arch. de Physiol.* 1876. p. 706.
[4] III Congresso della soc. di med. int. 1890. Citirt in Mannaberg, a. a. O. S. 126.
[5] *Deutsche med. Wochenschrift.* 1899. S. 465.

Ueber den Blutkörperchenzerfall nach einer Chinindosis wurde bei einem für Chinin sehr empfindlichen Kranken folgende Beobachtung gemacht (Fall 31). Es war bei dem Betreffenden schon ein Mal auf 1·0 grm Chinin ein Schwarzwasseranfall erfolgt, später vertrug er langsam steigende Dosen ganz gut und zeigte schliesslich nach einer abermaligen Dosis von 1·0 grm Chinin weder blutigen Urin noch sonstige Erscheinungen. Die Zahl der rothen Blutkörperchen hatte aber nach Zählungen, die am Tage vor und am Tage nach dieser Chiningabe vorgenommen worden waren, um 340 000 abgenommen.

Hämoglobinbestimmungen.

Durch die neben den Erythrocytenzählungen vorgenommenen Hämoglobinbestimmungen wurde immer der für Malaria typische anämisch-chloratische Blutbefund erhoben[1], d. h. der Hämoglobingehalt hat verhältnissmässig noch mehr abgenommen als die Zahl der rothen Blutkörperchen, der Färbeindex ist dementsprechend in der Regel zwischen 0·75 und 0·85. Sehr starke Herabsetzung des Hämoglobinwerthes bei niedrigem Färbeindex, 32 Hb. bei J = 0·52, gab im Falle 26 keine ungünstige Prognose; der Kranke erholte sich auffallend rasch. Dagegen boten zwei Kranke, Fall 12 und 25, die bei einem sehr niedrigen Hämoglobingehalt von 50 bezw. 45 einen verhältnissmässig hohen Färbeindex von ungefähr 0·9 hatten, der allgemeinen Erfahrung entsprechend[2] das Bild schwerer, sich nur allmählich bessernder Anämie.

Hierher gehört auch Fall 30, der bei einem hohen, im Verlaufe der Krankheit noch etwas gestiegenen Färbeindex von 1 die Erscheinungen einer schweren, perniciösen Anämie zeigte: Die Zahl der rothen Blutkörperchen und der Hämoglobingehalt waren auf die Hälfte des Normalen gesunken, bei deutlichen Grössen- und Färbungsunterschieden der Erythrocyten wurden auch kernhaltige Rothe von normo- und megaloblastischem Typhus beobachtet.

---

[1] Vgl. Ruge.
[2] Vgl. Ehrlich-Lazarus. Nothnagel's *Handbuch*. Bd. VIII. Thl. I. Hft. 2.

Litteratur-Verzeichniss.

A. Ueber das Verhalten der Leukocyten bei Malaria und Verwandtes.

1. Aldehoff, Beitrag zur Kenntniss der eosinophilen Zellen. *Prager med. Wochenschrift.* 1891. S. 90.

2. Baccelli, *Studien über Malaria.* Berlin 1895. S. 25.

3. Bastianelli, I leucociti nell' infec. malar. *R. Acad med. di Roma.* 1892. V.

4. Billings, John Hopkin's *Hospital Bulletin.* Oct. 1894.

5. Boekmann, Quantitative Veränderungen der Blutkörperchen im Fieber. *Archiv für klin. Medicin.* 1881. S. 510.

6. Boisson, Fièvre paludéenne bilieuse hémoglobinurique. *Revue de Medec.* 1896. Bd. XVI. p. 363 (Zahl der Rothen).

7. Celli, Die neue Malariaprophylaxis. *Archiv für Hygiene.* 1901. Bd. XL. S. 239 (Resist. der Halbmonde gegen Chinin).

8. Dolega, Blutbefunde bei Malaria. *Fortschritte der Medicin.* 1890. Bd. VIII. S. 811.

9. Fuhrmann. Beiträge zur Kenntniss der Malariakrankheiten. *Deutsche militär-ärztl. Zeitschrift.* 1874. Nr. 12. — Ref. im *Centralblatt für die med. Wissenschaften.* 1875. S. 283.

10. Grawitz, Ueber Blutuntersuchungen bei ostafrikan. Malariaerkrankungen. *Berliner klin. Wochenschrift.* 1892. S. 138.

11. Derselbe, *Klinische Pathologie des Blutes.* Berlin 1896. S. 297.

12. Halla, Ueber quantitative Verhältnisse der Blutkörperchen u. s. w. *Prager Zeitschrift für Heilkunde.* 1883. Bd. IV. S. 353.

13. Kelsch, A., Nouvelle contrib. à l'anat. pathol. des malad. polustr. endém. (Observ. sur les variat. numériques des globul. blancs etc.) *Arch. de Physiol.* 1876. p. 490.

14. Laveran, Sur une méthode de coloration des noyaux applicable en particulier à l'étude des hématozoaires endoglobulaires. *Compt. rend. hebd. de séances de la Soc. de Biologie.* 1900. Nr. 21. p. 549.

15. v. Limbeck, *Klinische Pathologie des Blutes.* Jena 1896. S. 263.

16. Mannaberg, Die Malariakrankheiten. *Specielle Pathologie und Therapie* von Nothnagel. Wien 1899. Bd. II. Th. II. S. 128, 225, 263, 373.

17. Manson, P., Appearance of pigmentation in lymphocytes in relation to the diagn. of malaria. *The journ. of tropic. medic.* 1898. p. 47.

18. Marchiafava und Bignami, Ueber die Varietäten der Malariaparasiten und über das Wesen der Malariainfection. *Deutsche med. Wochenschrift.* 1892. S. 1190.

19. Metschnikoff, Sur la lutte des cellules de l'organisme contre l'invasion des microbes. *Annales de l'Institut Pasteur.* 1887. p. 328 (Phagocytose).

20. Mosler, *Pathologie und Therapie der Leukämie.* Berlin 1872. S. 120.

21. Nocht, Zur Färbung der Malariaparasiten. *Centralblatt für Bakteriologie.* 1898. Bd. XXIV. Nr. 22. S. 839. — 1899. Bd. XXV. Nr. 21/22. S. 764.

22. Pée, H., Untersuchungen über Leukocytose. *Inaug.-Diss.* Berlin 1890. S. 24.

23. Planer, Ueber das Vorkommen von Pigment im Blute. *Zeitschr. der k. k. Ges. der Aerzte in Wien.* 1854. S. 295.

24. Plehn, A., Ueber Tropenanämie u. ihre Beziehungen zur latenten u. manifesten Malariainfection. *Deutsche med. Wochenschrift.* 1899. S. 466 (Parasitenzahlen).

25 Plehn, F., *Aetiologie u. klin. Malariastudien.* Berlin 1890. S. 27 (Phagoc.)

26. Derselbe, *Kamerunküste.* Berlin 1898. S. 112—162 (Krankheitsgesch. v. Schwarzwasserfieber).

27. de Pury, F., Blutkörperchenzählung bei einem Fall von Leukämie, im Wechselfieber und in verschiedenen anderen Krankheiten. Virchow's *Archiv.* 1855. Bd. VIII. S. 299.

28. Rieder, *Leukocytose.* Leipzig 1892. S. 141.

29. Ruge, *Einführung in das Studium der Malariakrankheiten.* Jena 1901. (Phagocyt. S. 72, Färbung der Leukocyten S. 95.)

30. Stephens and Christophers, The increase in the number of large mononuclear leukocytes as a diagnostic sign of Malaria. *Rep. to the Malaria Committee.* London 1901. p. 5.

31. Dieselben, The Malarial and Blackwater Fevers of British Central Africa. *Ebenda.* 1900. p. 19.

32. Türk, *Klinische Untersuchungen über das Verhalten des Blutes bei acuten Infectionskrankheiten.* Wien 1898. S. 318.

33. Vincent, Contribut. à l'étude du processus leucocytaire dans la malaria. *Annales de l'Institut Pasteur.* 1897. p. 891.

34. Zappert, Ueber das Vorkommen der eosinophilen Zellen im menschlichen Blute. *Zeitschrift für klin. Medicin.* 1893. Bd. XXIII. S. 287.

35. Ziemann, *Ueber Malaria- und andere Blutparasiten.* Jena 1898. (Phagocytose S. 74, Färbung der Leukocyten S. 156.)

B. Ueber Leukocytose im Allgemeinen und Blutkörperchenzählung.

37. Almquist, Zur Phagocytose. *Diese Zeitschrift.* Bd. XXXI. S. 506.

38. Becker, Hämatologische Untersuchungen. *Deutsche med. Wochenschrift.* 1900. S. 558.

39. Benario, Ueber die sogen. „Leukocytenschatten". — Noch einmal die Leukocytenschatten Klein's. *Ebenda.* 1894. S. 85 u. 672.

40. Botkin, Leukocytolyse. Virchow's *Archiv.* 1895. Bd. CXLI. S. 238.

41. Courmont et Montagard, La Leucocytose dans la Variole. *C. r. h. de la Soc. de Biolog.* 1900. Nr. 22. p. 583.

42. Ehrlich und Lazarus, Die Anämie. *Specielle Pathologie und Therapie* von Nothnagel. Wien 1898 u. 1900. Bd. VIII. Thl. I. Hft. 1 u. 2.

43. Ehrlich, Lazarus und Pinkus, Leukämie, Pseudoleukämie, Hämoglobinämie. *Spec. Pathol. u. Therapie* von Nothnagel. Wien 1901. Bd VIII. Th. I. Hft. 3.

44. Elzholz, Neue Methode zur Bestimmung der absoluten Zahlenwerthe der einzelnen Leukocytenarten im Cubikmillimeter Blut. *Wiener klin. Wochenschrift.* 1894. Nr. 32.

45. Engel, *Leitfaden zur klin. Untersuchung des Blutes.* Berlin 1898.

46. Enriquez et Sigard, Examen hématologiques au cours de l'éruption vaccinale. *C. r. h. de la Soc. de Biolog.* 1900. Nr. 37. p. 1011.

47. Goldscheider und Jacob, Ueber die Variationen der Leukocytose. *Zeitschrift für klin. Medicin.* Berlin 1894. Bd. XXV. S. 373.

48. Gottstein, Ad., u. Schröder, G., Ist die Blutkörpervermehrung u. s. w.? *Berliner klin. Wochenschrift.* 1900. S. 597 ff.

49. Grawitz, *Methodik der klin. Blutuntersuchung.* Berlin. S. 27.

50. Horbaczewski, J., Die Ausscheidung der Harnsäure und die Zahl der Leukocyten im menschlichen Blute nach Aufnahme von Chinin u. s. w. *Sitzungsber. der k. k. Wiener Akad. der Wiss.* 1891. Bd. C. Abth. III. S. 101. — Ref. in der *Deutschen med. Wochenschrift.* 1892. S. 172.

51. Jolly, Sur la proport. des différentes variétés de glob. blancs dans le sang normal de l'homme. *C. r. h. de la Soc. de Biolog.* 23. oct. 1897.

52. Kaufmann, Bericht über die im Sommer 1900 in Frankfurt a/M. beobachtete Blatternepidemie. *Münchener med. Wochenschrift.* 1900. S. 1733.

53. Kündig, Ueber die Veränderungen des Blutes im Hochgebirge bei Gesunden und Lungenkranken. *Correspondenzblatt für Schweizer Aerzte.* 1897. S. 2 u. 42.

54. Loewy und Richter, Ueber den Einfluss von Fieber und Leukocytose auf den Verlauf von Infectionskrankheiten. *Deutsche med. Wochenschrift.* 1895. Nr. 5. S. 240.

55. Löwit, *Studien zur Physiologie und Pathologie des Blutes und der Lymphe.* Jena 1892.

56. Lyon u. Thoma, Ueber die Methode der Blutkörperchenzählung. Virchow's *Archiv.* 1881. Bd. LXXXIV. S. 151.

57. Michaelis, Ueber Mastzellen. *Münchener med. Wochenschrift.* 1902. S. 225.

58. Michaelis, L., u. Wolff, A., Ueber Granula in Lymphocyten. Virchow's *Archiv.* 1902. Bd. CLXVII. S. 151.

59. Miescher, Bemerkungen über eine verbesserte Form der Mischpipette und ihren Einfluss auf die Genauigkeit der Blutkörperzählung. *Correspondenzblatt für Schweizer Aerzte.* 1893. S. 830.

60. Müller, H. F., Die Methoden der Blutuntersuchung. *Centralbl. f. allgem. Pathologie und pathol. Anatomie.* Bd. III.

61. Pappenheim, Von den gegenseitigen Beziehungen der verschiedenen farblosen Blutzellen zu einander. Virchow's *Archiv.* 1900. Bd. CLIX. S. 40.

62. Derselbe, Vergleichende Untersuchungen über die elementare Zusammensetzung des rothen Knochenmarkes einiger Säugethiere. *Ebenda.* 1899. Bd. CLVII. S. 19.

63. Derselbe, Wie verhalten sich die Unna'schen Plasmazellen zu Lymphocyten? *Ebenda.* Bd. CLXV. S. 365.

64. Reinert, E., *Die Zählung der Blutkörperchen u. s. w.* Leipzig 1891. (Von der Med. Fak. zu Tübingen gekr. Preisschrift.)

65. Roger et Weil, Note sur les Réactions des Organs hématopoétiques au cours de l'Infection variolique. *C. r. h. de la Soc. de Biolog.* 1900. Nr. 33. p. 909.

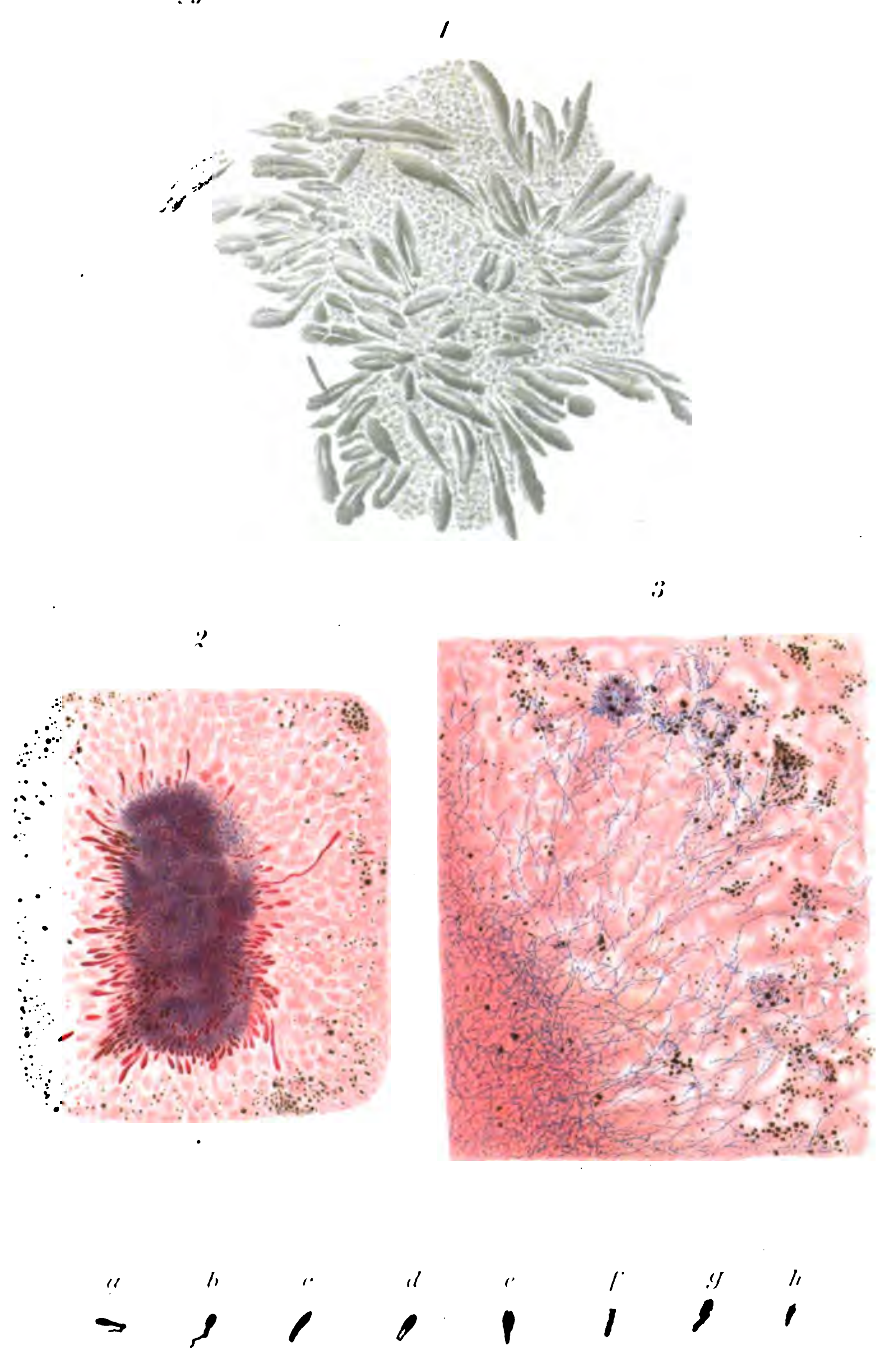
66. Rovighi, Ueber die Beziehung der Leukocyten zur Körpertemperatur. *Münchener med. Wochenschrift.* 1894. S. 277.

67. Rubinstein, Veränderungen des Knochenmarkes bei Leukocytose. *Zeitschrift für innere Medicin.* Bd. XLII. S. 161.

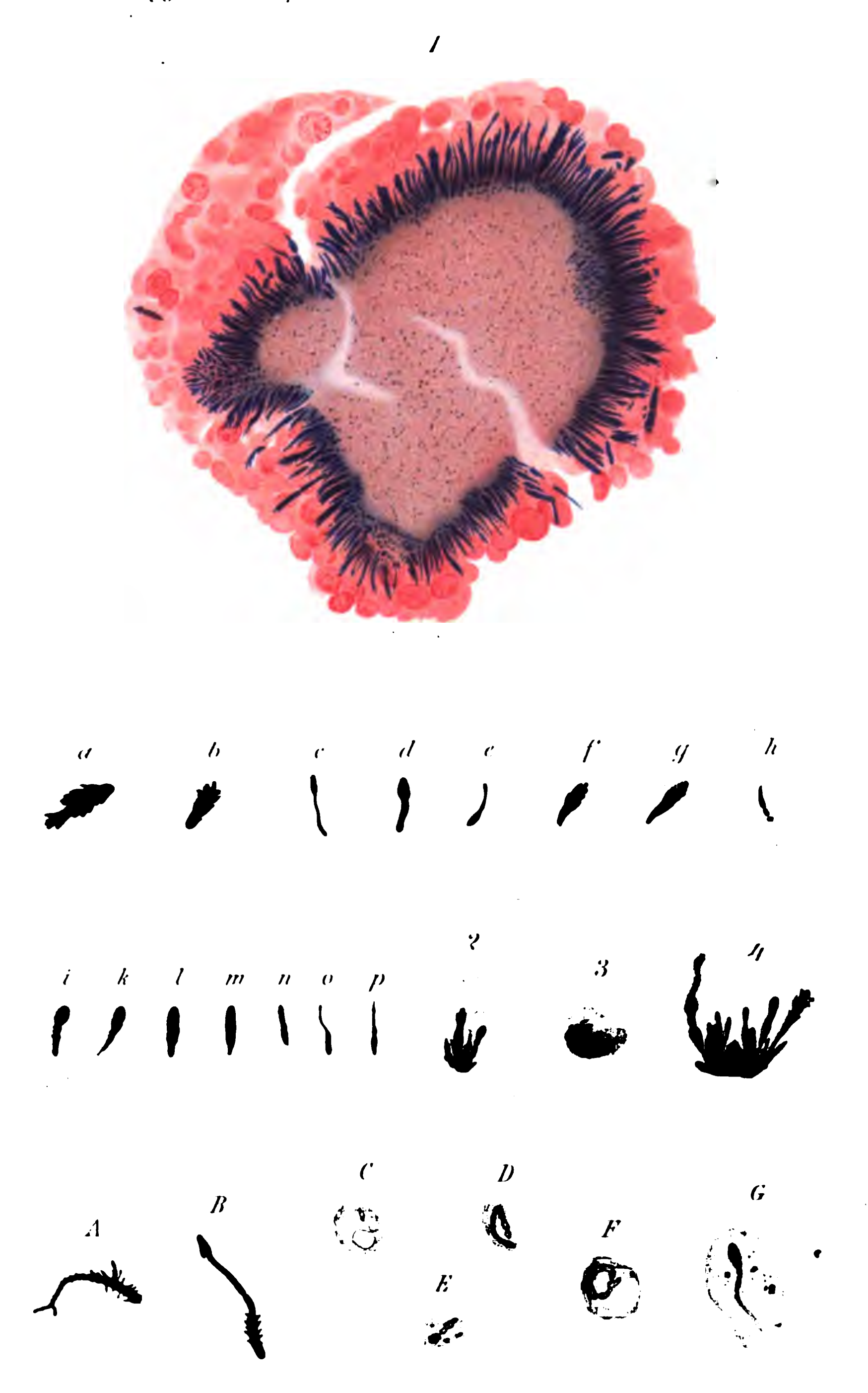
68. Sahli, *Lehrbuch für klin. Untersuchungsmethoden.* Leipzig u. Wien 1899. S. 627 (Hämometer).

69. Schlesinger, Eugen, Leukocytose bei experimenteller Infection. *Diese Zeitschrift.* 1900. Bd. XXXV. S. 355.

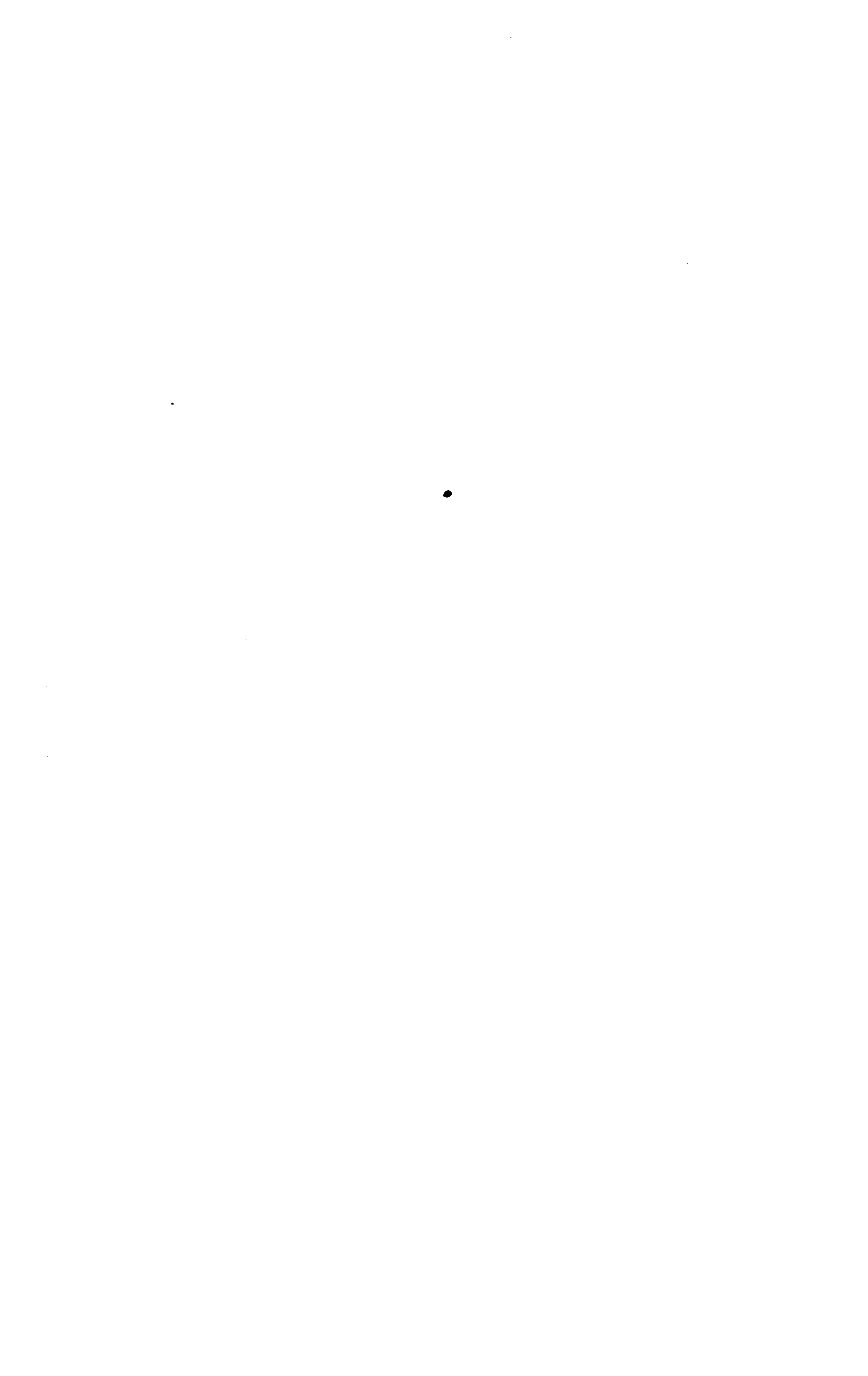
70. Thoma, Die Zählung der weissen Zellen des Blutes. Virchow's *Archiv.* 1882. Bd. LXXXVII. S. 201.



Veit & Comp.



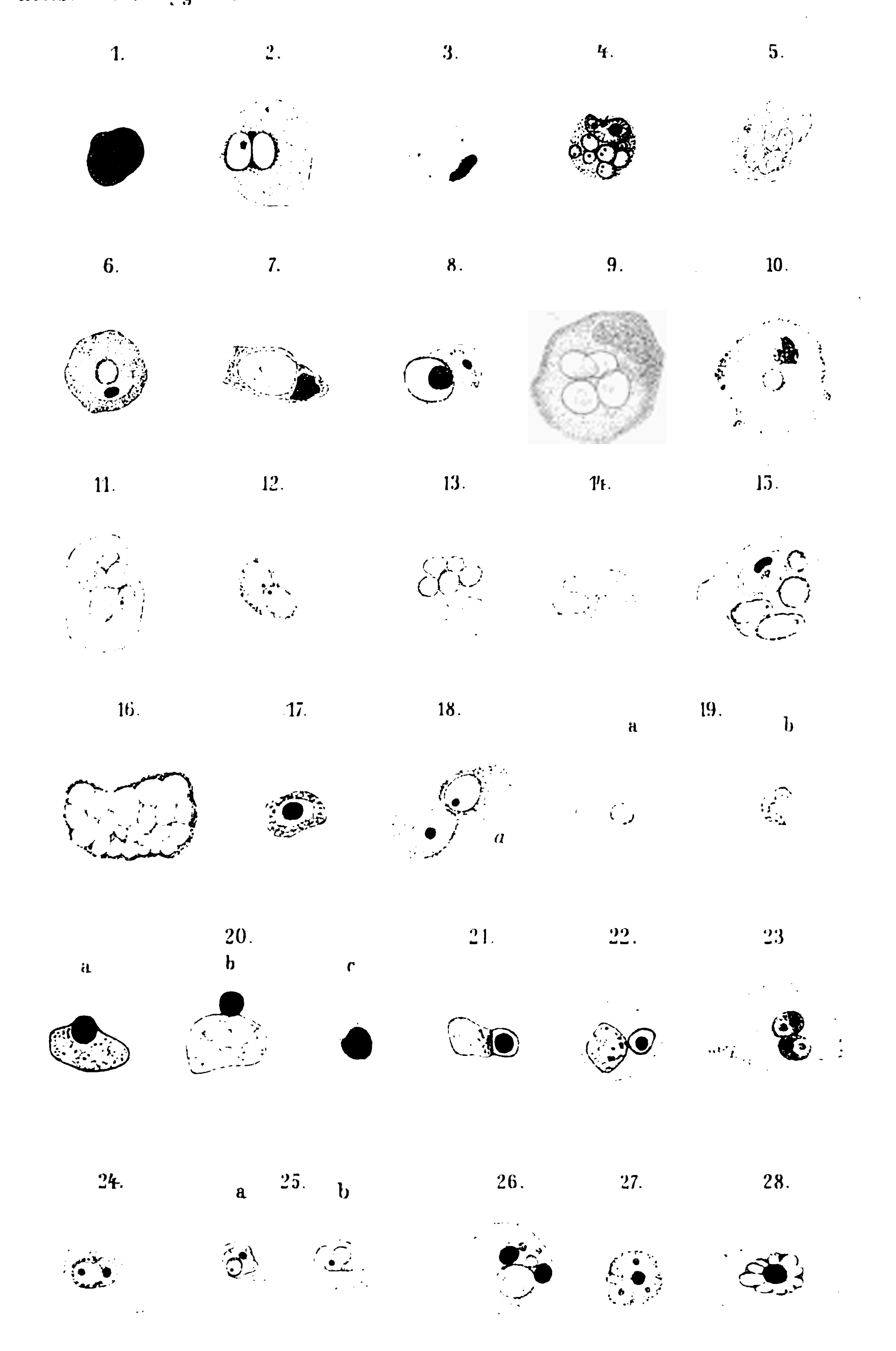
Veit & Comp.





Verlag von Veit & Comp., Leipzig.

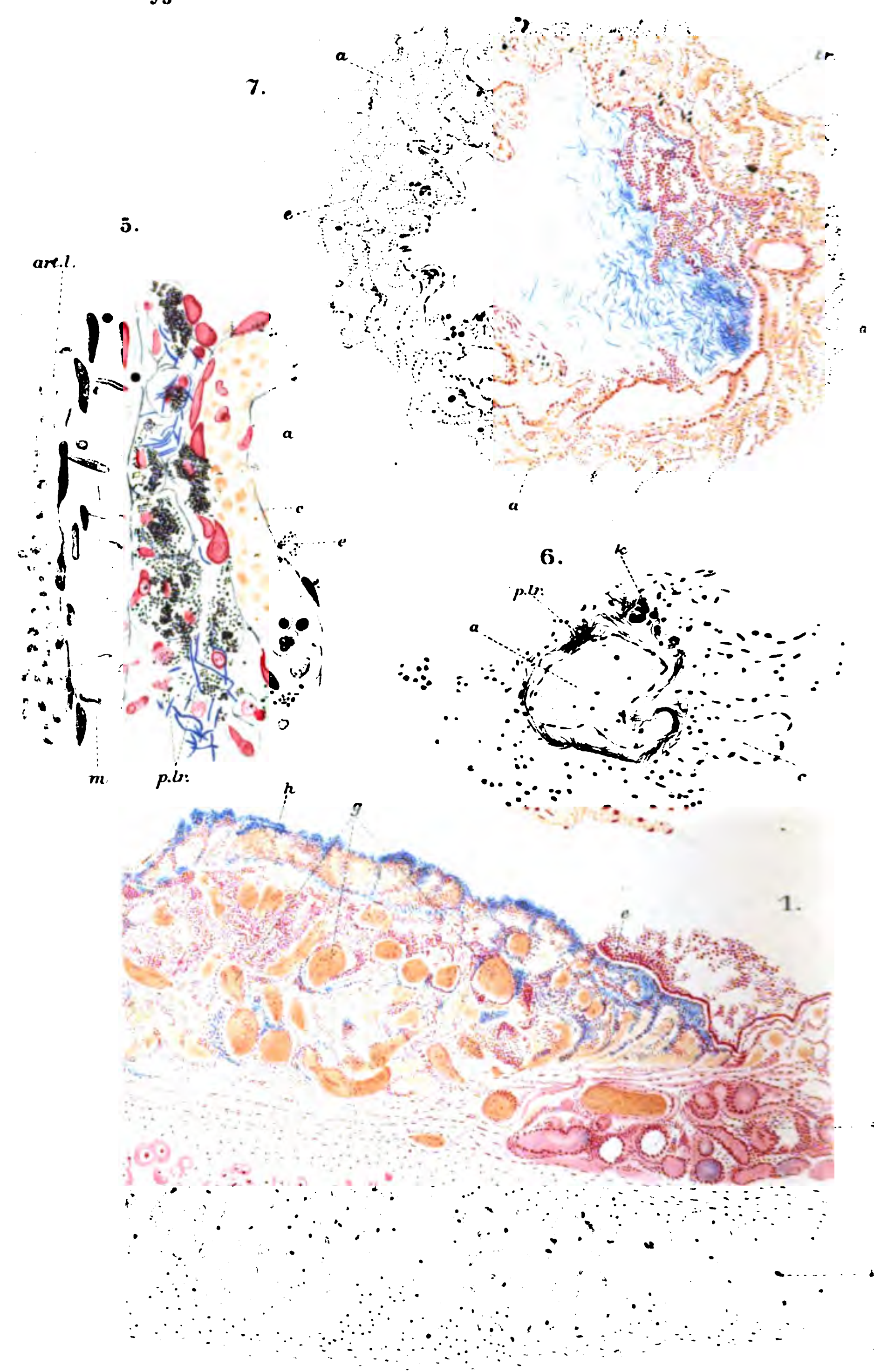




Verlag Veit & Comp.

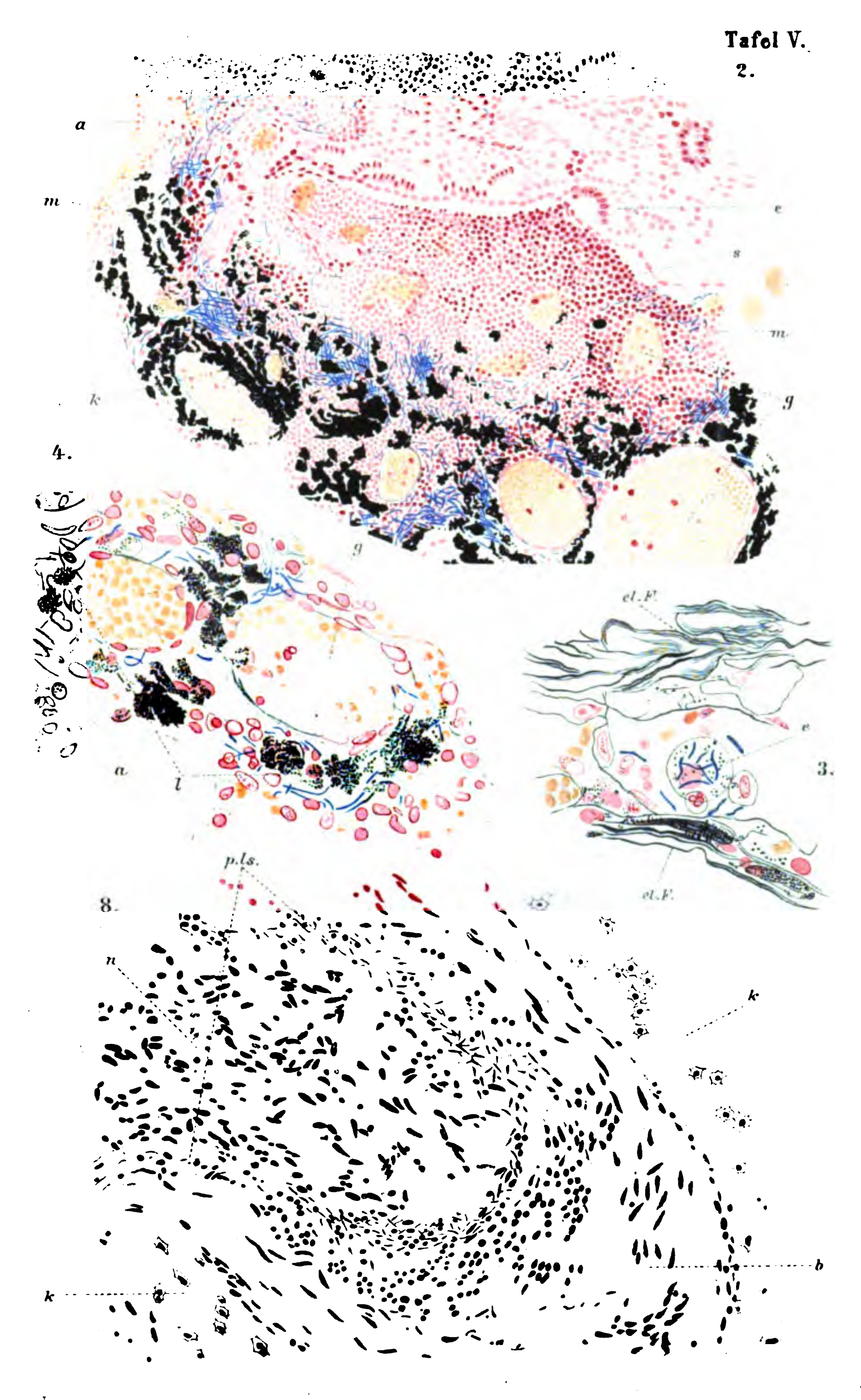






E Geisberg del.

Verlag Ve



&Comp. Leipzig.

Lith. Anst. v. E. A. Funke, Leipzig.



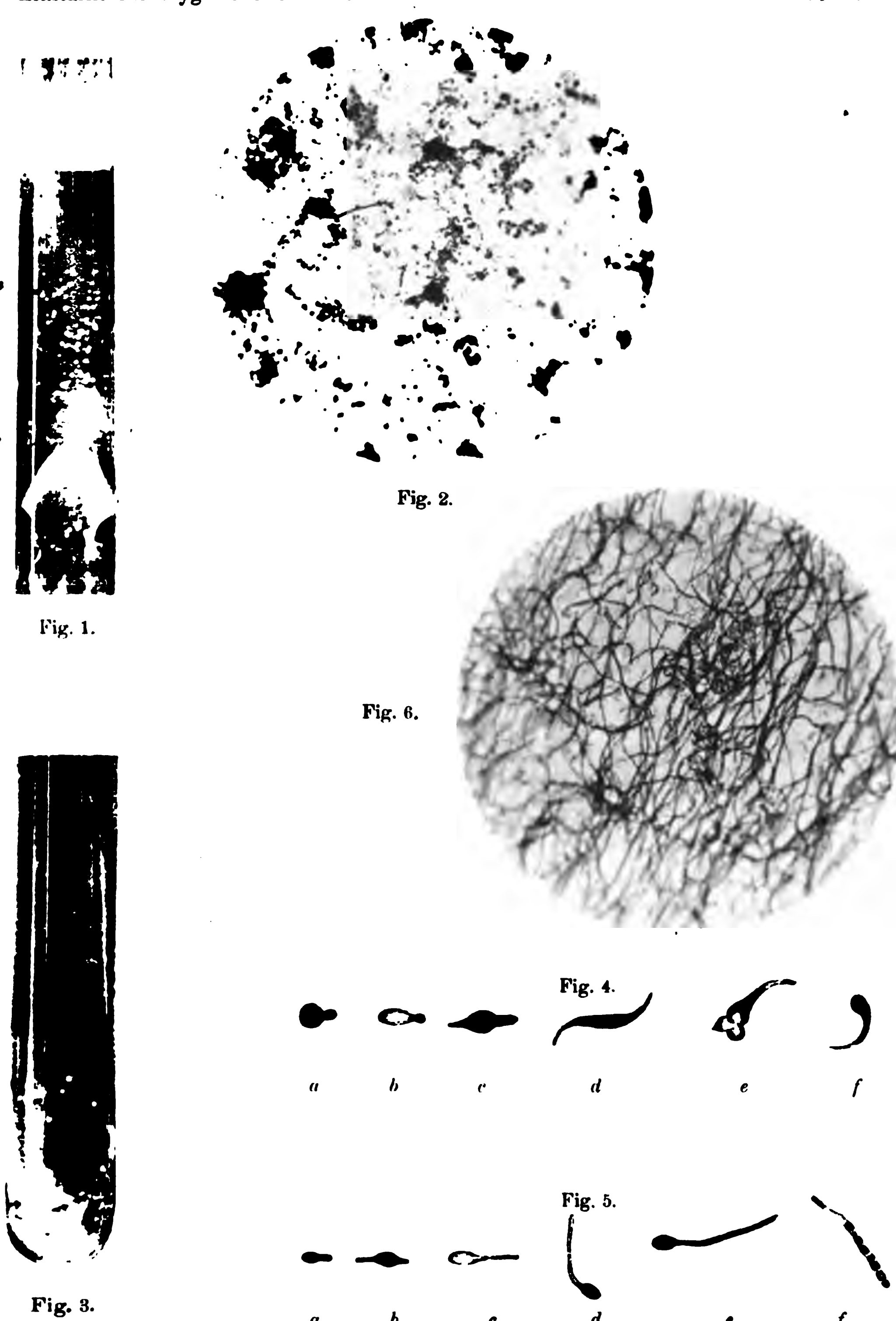


Fig. 1.

Fig. 2.

Fig. 3.

Fig. 4.

Fig. 5.

Fig. 6.

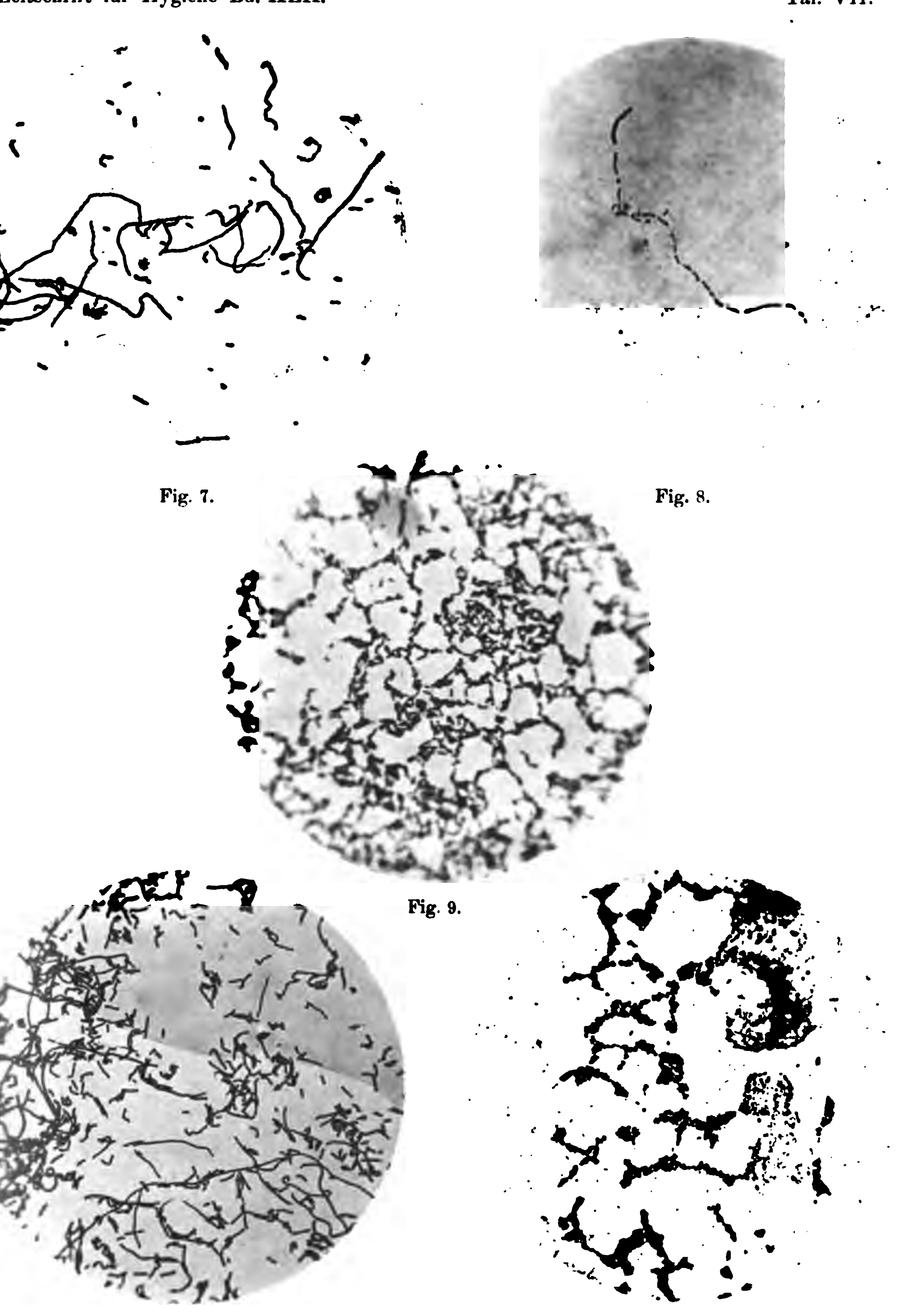


Fig. 7.

Fig. 8.

Fig. 9.

Fig. 10.

Fig. 11.



Fig. 12.

Fig. 13.

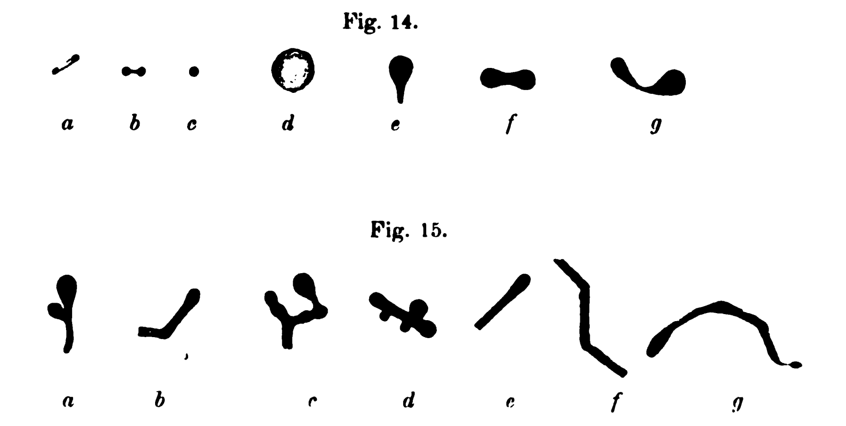


Fig. 14.

Fig. 15.



